

УДК: 616-008.859-092.9(001.31/34)

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-1075-1084](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-1075-1084)

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>.

Маслак Ганна Сергіївна д.біол.н., професор, завідувач кафедри біохімії та медичної хімії, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, 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>.

ЕКСПРЕСІЯ BDNF У ЩУРІВ В ДИНАМІЦІ ВИБУХО-ІНДУКОВАНОЇ ТРАВМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Анотація. BDNF - нейротрофічний фактор, який відіграє ключову роль у розвитку мозкових мереж, формуванні й підтримці морфології та функції нейронів, структури мозку, а також синаптичної і нейронної пластичності. Дисбаланс рівнів BDNF і порушення передачі сигналів через споріднений рецептор TrkB тирозинкінази можуть бути пов'язані з нейродегенеративними та психіатричними захворюваннями. Відомо, що рівні BDNF і динаміка їх змін відрізняються залежно від основного захворювання, в тому числі й при черепно-мозковій травмі спричиненій вибухом, що може впливати на когнітивні процеси та бути потенційно пов'язаним із психічними розладами у людей. Тому, метою даної роботи стало дослідити рівень експресії BDNF у плазмі крові щурів в динаміці гострого та раннього періодів легкої вибухо-індукованої травми головного мозку (ВІТГМ). Дослідження провели на 49 статевозрілих щурах, що випадковим чином були поділені на 3 групи: експериментальна з ВІТГМ, тварин наркотизували галотаном та піддавали впливу ударної повітряної хвилі з надлишковим тиском 26 ± 36 кПа; контрольна, тварини піддавались наркотизації та інтактні. BDNF визначали у

плазмі крові за допомогою сендвіч-набору ELISA на 1, 3, 7 та 14 добу після створення модельного стану. Для цього проводили забір крові шляхом декапітації під галотановим наркозом. Всі маніпуляції з експериментальними щурами відповідали сучасним вимогам біоетики. Статистично проводили попарне порівняння між зазначеними групами. Результати показали, що за умов легкої ВІТГМ, яка була відтворена за допомогою розробленого нами пристрою, відбулось значне підвищення експресії BDNF у плазмі щурів експериментальної групи в гострому (1-3 доба) та помірне у ранньому (7-14 доба) посттравматичному періоді порівняно з показниками контрольної та інтактної груп. Отримані зміни свідчать про залучення BDNF у нейропротекції та відновних процесах у відповідь на травму.

Ключові слова: BDNF, головний мозок, травма, вибухова хвиля, посттравматичний період.

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>.

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, [ehttps://orcid.org/0000-0002-9588-4755](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)555-61-99, <https://orcid.org/0000-0003-2805-7722>.

RATS BDNF EXPRESSION IN THE DYNAMICS OF BLAST-INDUCED TRAUMATIC BRAIN INJURY

Abstract. BDNF is a neurotrophic factor that plays a key role in the development of brain networks, the formation and maintenance of neuronal morphology and function, brain structure, synaptic and neuronal plasticity. Imbalance of BDNF levels and impaired signal transduction through the related receptor TrkB tyrosine kinase may be associated with neurodegenerative and psychiatric diseases. It is known that BDNF levels and the dynamics of their changes differ depending on the underlying disease, including in blast-induced traumatic brain injury, which can affect cognitive processes and be potentially associated with

psychiatric disorders in humans. Therefore, the purpose of this study was to investigate the level of BDNF expression in rat plasma in the dynamics of acute and early periods of mild blast-induced traumatic brain injury (bTBI). The study carried out on 49 sexually mature rats, which were randomly divided into 3 groups: experimental with bTBI, animals were anesthetized with halothane and exposed to a shock air wave with an overpressure of 26 ± 36 kPa; control, animals were anesthetized and intact. BDNF was determined in blood plasma using a sandwich ELISA kit on days 1, 3, 7, and 14 after the simulation of the model. For this purpose, blood was collected by decapitation under halothane anesthesia. All manipulations with experimental rats complied with modern bioethical requirements. A statistical comparison between these groups was performed. The results showed that under the conditions of mild TBI, which was reproduced using the device developed by us, there was a significant increase in the expression of BDNF in the plasma of rats of the experimental group in the acute (1-3 days) and moderate in the early (7-14 days) posttraumatic period compared with the control and intact groups. The obtained changes indicate the involvement of BDNF in neuroprotection and recovery processes in response to trauma.

Keywords: BDNF, brain, trauma, blast wave, post-traumatic period.

Постановка проблеми. BDNF - нейротрофічний фактор, який відіграє ключову роль у розвитку мозкових мереж, формуванні та підтримці морфології та функції нейронів, структури мозку, а також синаптичної і нейронної пластичності [1, 2]. Він суттєво впливає на процеси навчання та пам'яті у молодих і дорослих ссавців [3, 4]. Дисбаланс рівнів BDNF і порушення передачі сигналів через споріднений рецептор TrkB тирозинкінази можуть бути пов'язані з нейродегенеративними та психіатричними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, великий депресивний розлад або шизофренія [5, 6, 7]. Важливим є дослідження BDNF й при черепно-мозкових травмах (ЧМТ) різної етіології, в тому числі й при вибухо-індукованій травмі [8, 9]. Відомо, що рівні BDNF і динаміка їх змін відрізняються залежно від основного захворювання, що може впливати на когнітивні процеси та бути потенційно пов'язаним із психічними розладами у людей [10]. Тому цікавим є дослідження змін BDNF в динаміці вибухо-індукованої травми головного мозку (ВІТГМ), що відтворили із використанням розробленого нами і захищеного патентом України пристрою [11].

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

ВІТГМ є різновидом ЧМТ, яка розвивається внаслідок впливу вибухової хвилі (ВХ), що генерується під час вибуху [12]. Через складну фізику утворення і розповсюдження ВХ - ВІТГМ має специфічні морфологічні та біохімічні ознаки, що на сьогодні недостатньо досліджені [13, 14]. Морфологічно відомо, що ВХ призводить до аксонального пошкодження та порушення функцій ГЕБ [15, 16, 17, 18, 19]. З клінічних і експериментальних

даних відомо, що при легкій ВІТГМ спостерігаються порушення поведінкових та когнітивних функцій головного мозку, а саме тривога, зміни концентрації уваги чи часу реагування на подразник, депресія, агресія, параноя, зловживання алкоголем та психоактивними речовинами [20, 21]. Окрім погіршення якості життя у кожного пацієнта, ВІТГМ є великою медичною та економічною проблемами, для вирішення яких необхідні дослідження патогенезу та особливостей перебігу цього виду травми зі встановленням високоспецифічних біомаркерів [22].

Мета статті — дослідити рівень експресії BDNF у плазмі крові щурів в динаміці гострого та раннього періодів легкої вибухо-індукованої травми головного мозку.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 56 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 3 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 ± 36 кПа на власноруч виготовленому пристрої [11]. Щурів, після наркотизації, фіксували в горизонтальному положенні на животі головним кінцем до дульного зрізу пристрою на відстані 5 см. II - контрольна група (n=21), тварини якої піддавались тільки інгаляційному наркозу галотаном і фіксації в горизонтальному положенні, III група - інтактні щури. Надлишковий тиск вимірювали за допомогою електронного манометра ВІТ02В-10В ("AEP transducers", Italy). Після відтворення травми щурів експериментальної групи та контрольних й інтактних тварин у відповідні терміни (1-ша, 3-тя, 7-ма, 14-та доба) декапітували під галотановим наркозом, забирали кров у пробірки (K₃EDTA 16,2 mg, VACUTEST KIMA, Italy), центрифугували та забирали плазму.

Рівні BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) визначали за допомогою комерційного сендвіч-набору ELISA (FineTest®, Catalogue № ER0008). Експериментальна процедура була виконана відповідно до інструкцій виробника. Цей набір базується на технології сендвіч-зв'язаного імуноферментного аналізу. Використовували 96-лунковий планшет з попередньо нанесеними антитілами до BDNF. Зразки бідної тромбоцитами EDTA плазми (50 мкл) попередньо розводили (1/2, об'єм/об'єм) у буфері, що надається у наборі. Стандарти розводили згідно з наданою методикою. Усі аналізи проводили у

двох повтореннях. Стандарти для калібрування та дослідні зразки вносили до лунок, після чого додавали кон'юговані з біотином антитіла до BDNF. Після інкубації незв'язані кон'югати видаляли тричі промивним буфером. Після змивання незв'язаних кон'югатів, для імунодетекції біотинілованих білків, додавали HRP-стрептавідин (SABC). Після п'ятиразового промивання додавали субстрат ТМБ (розчин 3,3',5,5'-тетраметилбензидину гідрохлориду) для візуалізації ферментативної реакції з пероксидазою хрому (HRP). Пероксидаза хрому при інкубації протягом 20 хв. каталізувала окиснення ТМБ з отриманням продукту реакції синього кольору, який, під дією доданого потім стоп-розчину, набував жовтого забарвлення. Оптичну гуστину (OD) визначали на пристрої для зчитування мікропланшетів Thermo Scientific™ Multiskan™ FC при 450 нм. Концентрацію BDNF у зразку розраховували за стандартною кривою, яку будували згідно з даними OD стандартних розчинів та корегували за допомогою програми Curve Expert 1.4 на веб-сайті FineTest. Межа чутливості набору ELISA BDNF становить 18,75 пг/мл. Рівні BDNF в крові виражали у пг/мл.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). Математична обробка включала попарні (експериментальна та контрольна, експериментальна та інтактна, контрольна та інтактна групи) 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 значущими при $p < 0.01$, $p < 0.05$.

Виклад основного матеріалу.

BDNF - найпоширеніший у головному мозку нейротрофін, що залучений до регуляції синаптичної пластичності, аксональному росту, а також виживаності або апоптозу нейронів [23]. Метаболізм BDNF є складним і динамічним процесом, який ретельно регулюється для забезпечення належного функціонування нейронних мереж і відповіді на різні фізіологічні стани та стресори та включає декілька важливих етапів, від синтезу до розпаду, з урахуванням його активації, секреції та взаємодії з рецепторами. BDNF спочатку синтезується у вигляді великого попередника, званого про-BDNF, який утворюється у нейронах. Потім про-BDNF модифікується через протеолітичне розщеплення, щоб утворити зрілий BDNF. BDNF може бути секретованим як у вигляді зрілого BDNF, так і у вигляді про-BDNF. Секреція відбувається за допомогою везикул, і BDNF може виділятися як конститутивно (постійно), так і за активністю (у відповідь на стимули, такі як деполяризація нейронів). Зрілий BDNF зв'язується з рецептором TrkB (тропоміозин-кіназний рецептор типу B), що активує низку внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, пов'язаних із виживанням нейронів, синаптичною пластичністю, ростом нейронів та регенерацією. Про-BDNF взаємодіє з нейротрофін рецептором

p75NTR, який може ініціювати апоптоз (загибель клітин) або сприяти інгібіції росту, що протиставляє ефекти зрілого BDNF [24]. Транспортуватися BDNF може везикулами до різних частин нейрона, включаючи аксони і дендрити, де він може виконувати свої функції або вивільнятися в синаптичний простір для активації сусідніх клітин. Після виконання своєї функції BDNF і його рецептори можуть бути внутрішньоклітинно деградовані. Це може відбуватися через шлях убіквітин-протеасоми або шлях лізосомного розщеплення, що завершує метаболічний цикл BDNF [25].

В представленому дослідженні ми встановили значущі зміни рівня BDNF у плазмі крові щурів експериментальної групи порівняно з тваринами контрольної та інтактної груп (табл 1).

Таблиця 1

Рівень BDNF у плазмі крові щурів

Група Доба	Експериментальна M±SD, пг/мл	Контрольна M±SD, пг/мл	Інтактна M±SD, пг/мл
1	319.26±20*	167.84±16	147.91±12
3	283.7±26*	130.53±13	147.91±12
7	189.6±27*	130.53±13	147.91±12
14	155.5±17**	130.53±13	147.91±12

Примітка: відмінності значущі * - $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$ при попарному порівнянні показників тварин експериментальної групи з контрольною і експериментальної з інтактною групами.

Попарне порівняння рівнів BDNF показало вищий його рівень у плазмі крові експериментальних тварин, особливо у гострому (1-7 доба) посттравматичному періоді. Так, у 1-шу добу експресія BDNF у плазмі крові експериментальної групи був сильніше на 47% ($p < 0,01$) порівняно з показниками контролю і на 54% ($p < 0,01$) порівняно з інтактною групою. Аналіз у 3-тю добу показав збільшення рівня BDNF у експериментальних тварин на 54% ($p < 0,01$) порівняно з контролем і на 48% ($p < 0,01$) порівняно з інтактною групою. На 7-му добу збільшення експресії BDNF експериментальних щурів становило 31% ($p < 0,01$) порівняно з контролем та на 23% ($p < 0,01$) у порівнянні з інтактною групою. І вже на 14-ту добу збільшення BDNF у щурів з ВІТГМ становило 16% ($p < 0,05$) порівняно з контролем та на 5% ($p < 0,05$) у порівнянні з інтактними тваринами (табл. 1).

Очевидні відмінності між показниками BDNF у плазмі крові контрольних та інтактних тварин ймовірно пов'язані з токсичним впливом галотану на головний мозок. Проте, у щурів з ВІТГМ рівні BDNF значно вищі, хоч і зменшуються у ранньому посттравматичному періоді (з 7-ої по 14-ту добу). Загальне зменшення експресії BDNF експериментальних щурів становило 51% ($p < 0,01$).

Підвищення рівня BDNF у плазмі крові після ЧМТ може свідчити про спробу організму відповісти на травму, завдяки процесам відновлення та нейропластичності. Враховуючи, що BDNF є ключовим фактором у підтримці виживання нейронів, стимуляції росту нових нервових клітин та утворення нових синапсів, підвищення його рівня може вказувати на активізацію цих процесів, що є частиною механізмів відновлення мозку після пошкодження. Однак, значне або тривале підвищення BDNF може також бути ознакою патологічного процесу, що відбувається в мозку, включаючи запалення або пошкодження нейронів, і може вказувати на тяжкість травми. Зв'язок про-BDNF з рецептором p75NTR запускає апоптоз та інгібіцію росту нейронів. Ця взаємодія може також активувати шляхи, пов'язані з активацією ядерного фактора NF-κB, що є ключовим регулятором запальних реакцій. Активація NF-κB призводить до підвищеного виробництва запальних цитокінів, таких як IL-6 та TNF-α. Сам BDNF може здійснює активізацію гліальних клітин мікроглії та астроцитів, які відіграють ключову роль у регуляції запальних процесів у центральній нервовій системі. Також BDNF взаємодіє з імунними клітинами, такими як макрофаги та Т-клітини, що призводить до зміни їх активності та потенційного підвищення вироблення запальних медіаторів. У таких випадках рівень BDNF може корелювати з прогнозом відновлення або із тривалими наслідками ЧМТ [26, 27].

Враховуючи роль BDNF й інтерпретацію змін, можна зрозуміти, що підвищення його у гострому періоді свідчить активізацію ввідновлення у відповідь на аксональне пошкодження і нейрозапалення, що суттєво, але поступово згасають.

Висновки з даного дослідження. За умов легкої ВІТГМ, що була відтворена за допомогою розробленого нами пристрою, встановили значне підвищення експресії BDNF у плазмі щурів експериментальної групи в гострому (1-3 доба) та помірне у ранньому (7-14 доба) посттравматичному періоді. Отримані зміни свідчать про залучення BDNF у нейропротекції та відновних процесах у відповідь на травму.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому перспективним є проведення кореляційного аналізу між встановленими рівнями BDNF плазми крові та показниками дослідження поведінково-когнітивних функцій і морфологічних змін головного мозку щурів з ВІТГМ.

Література:

1. Brigadski T. The physiology of regulated BDNF release / T. Brigadski, V. Leßmann // Cell Tissue Res. - 2020. Vol. 382, № 1. - P. 15-45.
2. BDNF: A key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity / P. Kowiański, G. Lietzau, E. Czuba [et al.] // Cell Mol Neurobiol. - 2018. - 38, № 3. - P. 579-593.
3. Chronic treatment with the new anticonvulsant drug lacosamide impairs learning and memory processes in rats: A possible role of BDNF/TrkB ligand receptor system / M. Shishmanova-Doseva, L. Peychev, Y. Koeva [et al.] // Pharmacol Biochem Behav. - 2018. - Vol. 169. - P. 1-9.

4. Notaras M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders / M. Notaras, M. van den Buuse // *Mol Psychiatry*. - 2020. - Vol. 25, № 10. - P. 2251-2274.
5. TrkB/BDNF signaling pathway and its small molecular agonists in CNS injury / Y. Wang, J. Liang, B. Xu [et al.] // *Life Sci*. - 2024. - Vol. 1, № 336. - P. 122282.
6. Targeting both BDNF/TrkB pathway and delta-secretase for treating Alzheimer's disease / J. Liao, C. Chen, E.H. Ahn [et al.] // *Neuropharmacology*. - 2021. - Vol. 1, № 197. - P. 108737.
7. BDNF as a biomarker of cognition in schizophrenia/psychosis: an updated review / R.R. Nieto, A. Carrasco, S. Corral [et al.] // *Front Psychiatry*. - 2021. - Vol. 16, № 12. - P. 662407.
8. The BDNF mimetic R-13 attenuates TBI pathogenesis using TrkB-related pathways and bioenergetics / P. Thapak, G. Smith, Z. Ying [et al.] // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. - 2023. - Vol. 1869, № 7. - P. 166781.
9. Nano-pulsed laser therapy is neuroprotective in a rat model of blast-induced neurotrauma / R.O. Esenaliev, I.Y. Petrov, Y. Petrov [et al.] // *J Neurotrauma*. - 2018. - Vol. 35, № 13. - P. 1510-1522.
10. Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) / L. El Hayek, M. Khalifeh, V. Zibara [et al.] // *J Neurosci*. - 2019. - Vol. 39, № 13. - P. 2369-2382.
11. Пристрій для дослідження дії на організм ударної хвилі вибуху. – Патент на корисну модель. Патент № 146858 У. Бюл. № 12, 24.03.2021. - Козлова ЮВ, Абдул-Огли ЛВ, Кошарний АВ, Китова ІВ, Корзаченко МА.
12. Механізми первинного і вторинного пошкодження головного мозку в умовах впливу вибухової хвилі (огляд літератури) / Ю.В. Козлова, М.А. Корзаченко, С.Ф. Агарков [та ін.] // *Перспективи та інновації науки*. - 2024. - № 7(41). - С. 1059-1073.
13. Experimental investigation of cavitation as a possible damage mechanism in blast-induced traumatic brain injury in post-mortem human subject heads / R.S. Salzar, D. Treichler, A. Wardlaw [et al.] // *J Neurotrauma*. - 2017. - Vol. 34. - P. 1589–1602.
14. Mechanism of the traumatic brain injury induced by blast wave using the energy assessment method / Y. Liu, Y. Lu, Y. Shao [et al.] // *Med Eng Phys*. - 2022. - Vol. 101. - P. 103767.
15. Nanometer ultrastructural brain damage following low intensity primary blast wave exposure / H. Song, L.M. Konan, J. Cui [et al.] // *Neural Regen Res*. - 2018. - Vol. 3, № 9. - P. 1516-1519.
16. Single-nucleus transcriptomic mapping of blast-induced traumatic brain injury in mice hippocampus / L. Zhang, Q. Yang, R. Yuan [et al.] // *Sci Data*. - 2023. - Vol. 10, № 1. - P. 638.
17. Blast-induced temporal alterations in blood-brain barrier properties in a rodent model / U. Kawoos, R. Abutarboush, M. Gu [et al.] // *Sci Rep*. - 2021. - Vol. 11, № 1. - p. 5906.
18. Histopathological and ultrastructural changes in the rats brain after air shock wave impact / S.V. Kozlov, Yu.V. Kozlova, N.S. Bondarenko, O.O. Bondarenko // *Medicni perspektivi*. - 2024. - Vol. 29, № 1. - P. 16-26.
19. Chen W, Wang G, Yao C, Zhu Z, Chen R, Su W, Jiang R. The ratio of serum neuron-specific enolase level to admission glasgow coma scale score is associated with diffuse axonal injury in patients with moderate to severe traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2022 Sep 1;13: 887818. doi: 10.3389/fneur.2022.887818. PMID: 36119705; PMCID: PMC9475250.
20. Behavioral and myelin-related abnormalities after blast-induced mild traumatic brain injury in mice / M. Nonaka, W.W. Taylor, O. Bukalo [et al.] // *J Neurotrauma*. - 2021. - Vol. 38, № 11. - P. 1551-1571.
21. Cognition based bTBI mechanistic criteria; a tool for preventive and therapeutic innovations / D. Garcia-Gonzalez, N.S. Race, N.L. Voets [et al.] // *Sci Rep*. - 2018. - Vol. 8, № 1. - P. 10273.
22. Nechita D. A review of the influence the anxiety exerts on human life / D. Nechita, F. Nechita, R. Motorga // *Rom J Morphol Embryol*. - 2018. - Vol. 59, № 4. - P. 1045-1051.

23. The role of BDNF in experimental and clinical traumatic brain injury / D. Gustafsson, A. Klang, S. Thams, E. Rostami // *Int J Mol Sci.* - 2021. - Vol. 22, № 7. - P. 3582.
24. Enhanced pro-BDNF-p75NTR pathway activity in denervated skeletal muscle / K. Aby, R. Antony, M. Eichholz [et al.] // *Life Sci.* - 2021. - Vol. 1, № 286. - P. 120067.
25. Riva P. The long non-coding RNAs in neurodegenerative diseases: novel mechanisms of pathogenesis / P. Riva, A. Ratti, M. Venturin // *Curr Alzheimer Res.* - 2016. - Vol. 13, № 11. - P. 1219-1231.
26. The BDNF mimetic R-13 attenuates TBI pathogenesis using TrkB-related pathways and bioenergetics / P. Thapak, G. Smith, Z. Ying [et al.] // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* - 2023. - Vol. 1869, № 7. - P. 166781.
27. Protective effect of BMSCs-derived exosomes mediated by BDNF on TBI via miR-216a-5p / H. Xu, Z. Jia, K. Ma [et al.] // *Med Sci Monit.* - 2020. - № 26. - P. e920855.

References:

- Brigadski T., Leßmann V. (2020). The physiology of regulated BDNF release. *Cell and Tissue Research*, 382(1):15-45. doi: 10.1007/s00441-020-03253-2. [in English].
- Kowiański P., Lietzau G., Czuba E., Waśkow M., Steliga A., Moryś J. (2018). BDNF: A key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 38(3):579-593. doi: 10.1007/s10571-017-0510-4. [in English].
- Shishmanova-Doseva M., Peychev L., Koeva Y., Terzieva D., Georgieva K., Peychev Z. (2018). Chronic treatment with the new anticonvulsant drug lacosamide impairs learning and memory processes in rats: A possible role of BDNF/TrkB ligand receptor system. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2018. 169:1-9. doi: 10.1016/j.pbb.2018.03.009. [in English].
- Notaras M., van den Buuse M. (2020). Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders. *Molecular Psychiatry*, 25(10):2251-2274. doi: 10.1038/s41380-019-0639-2. [in English].
- Wang Y., Liang J., Xu B., Yang J., Wu Z., Cheng L. (2024). TrkB/BDNF signaling pathway and its small molecular agonists in CNS injury. *Life Sciences*, 1;336:122282. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122282. [in English].
- Liao J., Chen C., Ahn E.H., Liu X., Li H., Edgington-Mitchell L.E., Lu Z., Ming S., Ye K. (2021). Targeting both BDNF/TrkB pathway and delta-secretase for treating Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 1;197:108737. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108737. [in English].
- Nieto R.R., Carrasco A., Corral S., Castillo R., Gaspar P.A., Bustamante M.L., Silva H. (2021). BDNF as a biomarker of cognition in schizophrenia/psychosis: an updated review. *Frontiers in Psychiatry*, 16;12:662407. doi: 10.3389/fpsy.2021.662407. [in English].
- Thapak P., Smith G., Ying Z., Paydar A., Harris N., Gomez-Pinilla F. (2023). The BDNF mimetic R-13 attenuates TBI pathogenesis using TrkB-related pathways and bioenergetics. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease*, 1869(7):166781. doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166781. [in English].
- Esenaliev R.O., Petrov I.Y., Petrov Y., Guptarak J., Boone D.R., Mocciaro E., Weisz H., Parsley M.A., Sell S.L., Hellmich H., Ford J.M., Pogue C., DeWitt D., Prough D.S., Micci M.A. (2018). Nano-pulsed laser therapy is neuroprotective in a rat model of blast-induced neurotrauma. *Journal of Neurotrauma*, 35(13):1510-1522. doi: 10.1089/neu.2017.5249. [in English].
- El Hayek L., Khalifeh M., Zibara V., Abi Assaad R., Emmanuel N., Karnib N., El-Ghandour R., Nasrallah P., Bilen M., Ibrahim P., Younes J., Abou Haidar E., Barmo N., Jabre V., Stephan J.S., Sleiman S.F. (2019). Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Journal of Neuroscience*, 39(13):2369-2382. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1661-18.2019. [in English].
- Yu.V. Kozlova. Prystriy dlya doslidzhennya diyi na orhanizm udarnoyi khvyli vybukhu [Device for studying the effect of the shock wave of an explosion on the body]. Utility model patent № 146858 U, bul. № 12, 24.03.2 021. [in Ukrainian].

12. Kozlova Yu.V., Korzachenko M.A., Aharkov S.F., Rodionov V.K., Bashta I.H. (2024). Mekhanizmy pervynnoho i vtorynnoho poshkodzhennya holovnoho mozku v umovakh vplyvu vybukhovoyi khvyli (ohlyad literatury) [Mechanisms of primary and secondary brain damage in condition of blast wave impact (literature review)]. *Perspektyvy ta innovatsiyi nauky - Prospects and innovations of science*, 7(41):1059-1073. [in Ukrainian].
13. Salzar R.S., Treichler D., Wardlaw A, Weiss G, Goeller J. (2017) Experimental investigation of cavitation as a possible damage mechanism in blast-induced traumatic brain injury in post-mortem human subject heads. *Journal of Neurotrauma*, 34:1589–602. doi: 10.1089/neu.2016.4600. [in English].
14. Liu Y., Lu Y., Shao Y., Wu Y., He J., Wu C. (2022). Mechanism of the traumatic brain injury induced by blast wave using the energy assessment method. *Medical Engineering & Physics*, 101:103767. doi: 10.1016/j.medengphy.2022.103767. [in English].
15. Song H., Konan L.M., Cui J., Johnson C.E., Hubler G.K., DePalma R.G., Gu Z. (2018). Nanometer ultrastructural brain damage following low intensity primary blast wave exposure. *Neural Regeneration Research*, 13(9):1516-1519. doi: 10.4103/1673-5374.237110. [in English].
16. Zhang L., Yang Q., Yuan R., Li M., Lv M., Zhang L., Xie X., Liang W., Chen X. (2023). Single-nucleus transcriptomic mapping of blast-induced traumatic brain injury in mice hippocampus. *Scientific Data*, 10(1):638. doi: 10.1038/s41597-023-02552-x. [in English].
17. Kawoos U., Abutarboush R., Gu M., Chen Y., Statz J.K., Goodrich S.Y., Ahlers S.T. (2021). Blast-induced temporal alterations in blood-brain barrier properties in a rodent model. *Sci Report*, 11(1):5906. doi: 10.1038/s41598-021-84730-8. [in English].
18. Kozlov S.V., Kozlova Yu.V., Bondarenko N.S., Bondarenko O.O. (2024). Histopathological and ultrastructural changes in the rats brain after air shock wave impact. *Medicni perspektivi*, 29(1):16-26. doi:10.26641/2307-0404.2024.1.300497. [in English].
19. Chen W., Wang G., Yao C., Zhu Z., Chen R., Su W., Jiang R. (2022). The ratio of serum neuron-specific enolase level to admission glasgow coma scale score is associated with diffuse axonal injury in patients with moderate to severe traumatic brain injury. *Frontiers in Neurology*, 1;13:887818. doi: 10.3389/fneur.2022.887818. [in English].
20. Nonaka M., Taylor W.W., Bukalo O., Tucker L.B., Fu A.H., Kim Y., McCabe J.T., Holmes A. (2021). Behavioral and myelin-related abnormalities after blast-induced mild traumatic brain injury in mice. *Journal of Neurotrauma*, 38(11):1551-1571. doi: 10.1089/neu.2020.7254. [in English].
21. Garcia-Gonzalez D., Race N.S., Voets N.L., Jenkins D.R., Sotiropoulos S.N., Acosta G., Cruz-Haces M., Tang J., Shi R., Jérusalem A. (2018). Cognition based bTBI mechanistic criteria; a tool for preventive and therapeutic innovations. *Scientific Reports*, 8(1):10273. doi: 10.1038/s41598-018-28271-7. [in English].
22. Nechita D., Nechita F., Motorga R. (2018). A review of the influence the anxiety exerts on human life. *Romanian Journal Morphology and Embryology*, 59(4):1045-1051. [in English].
23. Gustafsson D., Klang A., Thams S., Rostami E. (2021). The role of BDNF in experimental and clinical traumatic brain injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7):3582. doi: 10.3390/ijms22073582. [in English].
24. Aby K., Antony R., Eichholz M., Srinivasan R., Li Y. (2021). Enhanced pro-BDNF-p75NTR pathway activity in denervated skeletal muscle. *Life Sciences*, 1;286:120067. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120067. [in English].
25. Riva P., Ratti A., Venturin M. (2016). The long non-coding RNAs in neurodegenerative diseases: novel mechanisms of pathogenesis. *Curr Alzheimer Research*, 13(11):1219-1231. doi: 10.2174/1567205013666160622112234. [in English].
26. Thapak P., Smith G., Ying Z., Paydar A., Harris N., Gomez-Pinilla F. (2023). The BDNF mimetic R-13 attenuates TBI pathogenesis using TrkB-related pathways and bioenergetics. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease*, 1869(7):166781. doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166781. [in English].
27. Xu H., Jia Z., Ma K., Zhang J., Dai C., Yao Z., Deng W., Su J., Wang R., Chen X. (2020). Protective effect of BMSCs-derived exosomes mediated by BDNF on TBI via miR-216a-5p. *Medical Science Monitor*, 9,26:e920855. doi: 10.12659/MSM.920855. [in English].