

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЧАБАН ВЛАДИСЛАВ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.831-001.3:623.565]-039.35-091.8-092:616.89-008.45/.48(043.3/.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

**МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ЗМІН
ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПІСЛЯ
ПОВТОРЮВАНОВОГО ВПЛИВУ ВИБУХОВОЇ ХВИЛІ**

спеціальність 222 - «Медицина»
галузь знань 22 - «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Владислав ЧАБАН

Науковий керівник: Козлова Юлія Василівна, доктор медичних наук,
доцент

Дніпро – 2026

АНОТАЦІЯ

Чабан В. О. Механізми формування змін центральної нервової системи після повторюваного впливу вибухової хвилі. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, галузь знань - 22 «Охорона здоров'я», спеціальність - 222 «Медицина» - Міністерство охорони здоров'я України, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2026 р.

Дисертаційне дослідження виконано на кафедрі патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету.

Дисертація присвячена встановленню особливостей патоморфологічних змін гіпокампа та мозочка, порушень когнітивно-поведінкових функцій та динаміки змін нейротрофічного фактора мозку у різні терміни після повторюваної вибухо-індукованої нейротравми. Основна увага роботи спрямована на комплексний аналіз патогенетичних механізмів формування відстрочених неврологічних розладів за умов багаторазового впливу вибухової хвилі.

В умовах триваючої військової агресії РФ проти України дослідження вибухової травми набуло критичної актуальності. Повторювана вибухо-індукована нейротравма характерна для військовослужбовців, особливо артилеристів та танкістів. Багаторазовий вплив вибухових хвиль низької інтенсивності ініціює каскад вторинних реакцій (нейрозапалення, нейродегенерацію), що призводить до стійких поведінково-когнітивних порушень. Проте динаміка патоморфологічних та біохімічних механізмів цих порушень залишається недостатньо вивченою.

Мета роботи полягала у встановленні ланок патогенезу експериментальної повторюваної вибухо-індукованої нейротравми шляхом дослідження поведінково-когнітивних профілів, патоморфологічних змін

гіпокампа та мозочка щурів та порушення гомеостазу нейротрофічного фактору мозку.

Дослідження, які проводились в межах даної експериментальної роботи, відповідали вимогам Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18 березня 1986 року). Усі дослідні процедури проведено відповідно до міжнародних вимог і норм гуманного відношення до тварин: Директиви № 2010/63/ЄС про захист тварин, що використовуються з науковою метою (2010 р.), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», та висновку комісії з питань біомедичної етики ДДМУ (протокол № 35 від 18.02.2026 р.).

Для дослідження використано 154 білих безпородних щурів-самців масою 220-270 г. Тварин утримували у стандартних умовах віварію у клітках із вільним доступом до води та їжі, за умов 12-годинного циклу світло/темрява при температурі повітря 20-25 °С.

Відібрані щури були рандомізовано розділені на три основні групи: інтактну (n=24), контрольну (n=35) та експериментальну (n=95). Інтактні тварини знаходились у звичайних умовах і не зазнавали жодного втручання. Контрольні тварини піддавалися короткочасному наркозу інгаляційним галотаном та імобілізації без дії вибухової хвилі. На групі експериментальних тварин моделювали повторювану вибухо-індуковану нейротравму шляхом трикратного впливу повітряної вибухової хвилі з піковим надлишковим тиском ($31,6 \pm 4,8$ кПа), що відповідає легкому ступеню травми. Дослідження проводились у динаміці на 1-у, 3-ю, 7-у, 14-у, 21-у та 28-у добу після травми.

Оцінка поведінкових та емоційних дисфункцій внаслідок цього виду травми виконувалась за допомогою стандартизованих тестів «Відкрите поле» та «Піднесений хрестоподібний лабіринт». Стан просторової пам'яті оцінювали у «лабіринті Барнса», а збереженість асоціативної пам'яті - у тесті «Умовна реакція пасивного уникнення». Рівень нейротрофічного фактора

мозку у плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу ELISA згідно з протоколом виробника.

Гістологічне дослідження гіпокампа та мозочка проводили на парафінових зрізах, забарвлених гематоксиліном і еозином. Методом світлової мікроскопії оцінювали стан мікроциркуляторного русла, вираженість набряку та дистрофічні зміни пірамідних нейронів і клітин Пуркін'є. Виведення з експерименту здійснювали шляхом декапітації під інгаляційним наркозом.

Аналіз орієнтовно-дослідницької поведінки щурів у тесті «Відкрите поле» продемонстрував чіткі двофазні розлади вищої нервової діяльності. У гострому посттравматичному періоді (1-7-а доба) розвивався виражений стан гіперреактивності та психомоторного збудження, що підтверджувалося різким і достовірним зростанням горизонтальної (у 1,6-2,3 рази більше за показники порівнюваних груп, $p < 0,01$) та вертикальної (у 2,1-3,3 рази, $p < 0,01$) рухової активності. Водночас різко зростала кількість заглядань у нірки (на 91%, $p < 0,05$). У ранньому посттравматичному періоді (14-28-а доба) динаміка змінювалася на протилежну. Так, фіксувалося достовірне та стійке пригнічення горизонтальної рухової активності на 45-61% ($p < 0,01$) і вертикальної - на 29-44% ($p < 0,01$), також відмічено зменшення кількості заглядань у нірки на 47-79% ($p < 0,01$), що свідчить про виснаження адаптаційних механізмів та формування депресивноподібного стану. Розвиток хронічної дезадаптації додатково підтверджувався зростанням тривалості повного (у 2,7-5,1 рази, $p < 0,01$) та неповного грумінгу (у 1,3-3,3 рази, $p < 0,01$) відносно контрольної та інтактної груп починаючи з 3-ї доби спостереження. Це розглядається як патологічний компенсаторний механізм подолання хронічного стресу та експериментальний маркер розвитку компульсивних розладів після вибухової нейротравми.

Аналіз поведінки в тесті «Піднесений хрестоподібний лабіринт» виявив розвиток глибокого дисбалансу між системами страху та дослідження у експериментальних щурів. Усупереч природному інстинкту самозбереження та уникнення відкритих просторів, травмовані тварини демонстрували

парадоксальне розгальмування поведінки. Так, час перебування у відкритих рукавах достовірно та багаторазово перевищував показники інтактної групи (у 2,2-6,4 рази, $p < 0,01$) та контрольної (у 1,7-9,5 рази, $p < 0,01$) групи, досягаючи максимуму на 21-у добу. Водночас спостерігалось різке збільшення часу перебування на центральному перехресті лабіринту (у 1,6-3,5 рази більше за показники порівнюваних груп, $p < 0,01$). Така тривала реакція «завмирання» в ситуації конфлікту мотивацій є експериментальним аналогом гострої реакції на бойовий стрес, коли система оцінки загроз втрачає нормальну регуляцію. Розвиток хронічної дезадаптації додатково підтверджувався формуванням патологічної стереотипної поведінки. Протягом усього посттравматичного періоду фіксувалося значне і стабільне збільшення тривалості повного (у 1,4-4,5 рази відносно відносно порівнюваних груп, $p < 0,01$) та неповного грумінгу (у 1,8-4,3 рази відносно порівнюваних груп, $p < 0,01$). У комплексі така імпульсивність, втрата обережності та компульсивна рухова активність вказує на формування психопатологічного стану, подібного до проявів посттравматичного стресового розладу та obsesивно-компульсивного розладу у людей.

Просторова пам'ять у «лабіринті Барнса» характеризувалася глибоким і прогресуючим дефіцитом протягом усього періоду спостереження. Латентний час пошуку притулку достовірно зростав (у 3,1-4,4 рази більше за інтактну та у 2,6-4,2 рази більше за контрольну, $p < 0,01$). Кількість помилок при пошуку справжнього притулку мала хвилеподібний характер, але також зростала (у 1,6-5,2 рази більше за інтактну та у 1,6-4,7 рази більше за контрольну, $p < 0,01$; $p < 0,05$), досягши максимуму на 28-у добу. Також фіксувалась зміна цілеспрямованої стратегії пошуку на хаотичну з повторними помилками, що свідчить про стійке порушення просторової пам'яті та навігаційних стратегій у експериментальних тварин.

Дані тесту «Умовна реакція пасивного уникнення» вказують на порушення асоціативної пам'яті. Фіксувалося різке скорочення латентного часу перебування у світлому відсіку протягом 1-7-ї доби у порівнянні з

інтактною та контрольною групами (на 61-66 %, $p < 0,01$), що вказує на втрату набутого негативного досвіду. Проте вже з 14-ї доби розпочиналася позитивна динаміка, і на 28-у добу показники асоціативної пам'яті повністю нормалізувалися, що вказує на зворотність патологічних змін.

Патоморфологічний аналіз виявив у гострому періоді (1-7 доба) швидкий розвиток розладів мікроциркуляції (повнокрів'я судин та масивний периваскулярний і перицелюлярний набряки) в гіпокампі та мозочку щурів. Виявлено клітини з ознаками каріопікнозу та гіпохромією цитоплазми. У віддаленому періоді (21-28 доба) зберігалися стійкі дистрофічні зміни (хроматоліз, зморщування тіл клітин), що стало морфологічним підґрунтям когнітивно-поведінкового дефіциту.

У відповідь на вплив травмуючого фактора зафіксовано статистично значуще підвищення концентрації нейротрофічного фактора мозку (BDNF) у сироватці крові щурів експериментальної групи. У гострий період його рівень зростав на 74% ($p < 0,01$) у 1-у та 51% ($p < 0,01$) у 3-ю добу, що відображає запуск потужної компенсаторної реакції. До 28-ї доби показники BDNF поступово нормалізувалися.

Таким чином, Повторюваний вплив вибухової хвилі викликає первинні розлади мікроциркуляції, ознаки каріопікнозу та хроматолізу у гіпокампі й мозочку щурів, що миттєво запускає екстрену компенсаторну реакцію у вигляді масивного викиду BDNF у гострому періоді (1-7 доба). Клінічно це проявляється станом гіперреактивності, парадоксальним розгальмуванням та зникненням набутого негативного досвіду. У ранньому посттравматичному періоді (на 14-28-у добу) судинні зміни та ознаки метаболічних порушень зберігаються. Це стає морфологічним підґрунтям для стійкого депресивноподібного стану, компульсивної поведінки та тривалого дефіциту просторової пам'яті.

Наукова новизна роботи. Вперше було досліджено динаміку когнітивно-поведінкових, морфологічних та біохімічних змін на 1, 3, 7, 14, 21 та 28 добу після повторюваної вибухо-індукованої нейротравми.

Встановлено, що поведінкові зміни мають двофазний характер: психомоторне збудження у гострому (1-7 доба) та депресивноподібний стан у ранньому (14-28 доба) посттравматичному періоді.

Встановлено довготривале погіршення просторової пам'яті та навігаційних стратегій у щурів з травмою, які зберігались до 28 доби включно.

Показано, що погіршення асоціативної пам'яті у гострому періоді та її нормалізація на 28 добу посттравматичного періоду.

Простежено динаміку циркуляторних та метаболічних змін гіпокампа і мозочка щурів після 3-кратного впливу вибухової хвилі.

Встановлено значне підвищення рівня BDNF у 1 добу, та поступова його нормалізація на 28 добу посттравматичного періоду.

На основі кореляційного аналізу встановлено системний сильний зв'язок ($r=+0,95$; $p<0,01$) між латентним часом пошуку притулку та кількістю помилок у лабіринті Барнса. Також визначено кореляцію між показниками піднесеного хрестоподібного лабіринту: майже абсолютний зворотний зв'язок між перебуванням у темних відсіках та часом перебування на перехресті ($r_s = -0,99$; $p<0,01$ на 28-у добу) та сильний прямий зв'язок між повним та неповним ґрумінгом ($r_s = +0,92$; $p<0,01$ на 7-у добу).

Теоретична та практична цінність роботи. Отримані дані розширюють сучасні уявлення про патогенез повторюваної вибухоіндукованої нейротравми (пВІНТ). Це відкриває перспективи для розробки патогенетично обґрунтованих стратегій фармакологічної корекції з урахуванням специфіки гострого та раннього посттравматичного періодів, а також для пошуку ефективних методів профілактики віддалених ускладнень.

Отримані морфологічні результати можна використовувати для розробки засобів що сприяють відновленню судинної стінки та покращують метаболізм нейронів.

Зміни рівня BDNF у плазмі крові допоможе лабораторно простежувати перебіг компенсаторних реакцій у головному мозку після пВІНТ.

Крім цього, отримані результати дослідження можуть застосовуватися у навчальному процесі кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології та можуть стати теоретичною основою для подальших досліджень впливу пВІНТ на військових.

Ключові слова: *повторювана вибухо-індукована нейротравма, вибухова хвиля, черепно-мозкова травма, головний мозок, гіпокамп, мозочок, гістопатологія, поведінкова активність, пам'ять, BDNF, щури.*

ANNOTATION

Chaban V. O. *Mechanisms of formation of central nervous system changes following repeated blast wave exposure.* - Manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy, field of knowledge - 22 "Health Care", specialty - 222 "Medicine" - Ministry of Health of Ukraine, Dnipro State Medical University, Dnipro, 2026.

The dissertation research was completed at the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology of the Dnipro State Medical University.

The dissertation is devoted to establishing the features of pathomorphological changes in the hippocampus and cerebellum, disorders of cognitive and behavioral functions, and the dynamics of brain-derived neurotrophic factor at various stages following repeated blast-induced neurotrauma. The main focus of the work is on a comprehensive analysis of the pathogenetic mechanisms underlying delayed neurological disorders resulting from repeated blast wave exposure.

In the context of the ongoing military aggression of the Russian Federation against Ukraine, the study of blast injury has acquired critical importance. Repeated blast-induced neurotrauma is characteristic of military personnel, especially artillerymen and tank crews. Repeated exposure to low-intensity blast waves initiates a cascade of secondary reactions (neuroinflammation, neurodegeneration), leading to persistent behavioral and cognitive impairments. However, the dynamics of the pathomorphological and biochemical mechanisms of these disorders remain insufficiently explored.

The aim of the work was to establish the pathogenetic links of experimental repeated blast-induced neurotrauma by investigating behavioral and cognitive profiles, pathomorphological changes in the hippocampus and cerebellum of rats, and disruptions of brain-derived neurotrophic factor homeostasis.

The studies conducted within the framework of this experimental work complied with the requirements of the European Convention for the Protection of

Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes (Strasbourg, March 18, 1986). All research procedures were carried out in accordance with international requirements and norms for the humane treatment of animals: Directive No. 2010/63/EU on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes (2010), the Law of Ukraine No. 3447-IV of February 21, 2006 "On the Protection of Animals from Cruelty," and the conclusion of the Commission on Biomedical Ethics of the Dnipro State Medical University (protocol No. 35 of 18.02.2026).

The study used 154 white outbred male rats weighing 220-270 g. The animals were kept under standard vivarium conditions in cages with free access to water and food, under a 12-hour light/dark cycle at an air temperature of 20-25 °C.

The rats were randomized into three main groups: intact (n=24), control (n=35) and experimental (n=95). Intact animals were kept under normal conditions and did not undergo any intervention. Control animals were subjected to short-term inhalation anesthesia with halothane and immobilization without exposure to the blast wave. In the experimental group, repeated blast-induced neurotrauma was modeled by triple exposure to an air blast wave with a peak overpressure of $31,6 \pm 4,8$ kPa, which corresponds to a mild degree of injury. The studies were conducted at sequential time points on days 1, 3, 7, 14, 21, and 28 post-injury.

Behavioral and emotional dysfunctions resulting from this type of trauma were assessed using standardized "Open Field" and "Elevated Plus Maze" tests. Spatial memory was evaluated in the "Barnes Maze", while the state of associative memory was assessed using the "Passive Avoidance Task". The concentration of brain-derived neurotrophic factor in the blood plasma was determined using an enzyme-linked immunosorbent assay according to the manufacturer's protocol.

Histological examination of the hippocampus and cerebellum was performed on paraffin sections stained with hematoxylin and eosin. Light microscopy was used to assess the state of the microcirculatory bed, the severity of edema, and dystrophic changes in pyramidal neurons and Purkinje cells. At the end of the experiment, the animals were euthanized via decapitation under inhalation anesthesia.

Analysis of the exploratory behavior of rats in the “Open Field” test demonstrated clear biphasic disorders of higher nervous activity. In the acute post-traumatic period (days 1-7), a pronounced state of hyperreactivity and psychomotor agitation developed, confirmed by a sharp and significant increase in horizontal (exceeding the values of comparison groups 1,6-2,3-fold, $p < 0,01$) and vertical (2,1-3.3-fold, $p < 0,01$) motor activity. Simultaneously, the frequency of head-dipping increased sharply (by 91%, $p < 0,05$). In the early post-traumatic period (days 14-28), the behavioral dynamics reversed. A significant and persistent inhibition of horizontal motor activity by 45-61% ($p < 0,01$) and vertical motor activity by 29-44% ($p < 0,01$) was recorded, along with a decrease in the frequency of head-dipping by 47-79% ($p < 0,01$), indicating the depletion of adaptive mechanisms and the formation of a depressive-like state. The development of chronic maladaptation was further confirmed by an increase in the duration of complete (2,7-5,1-fold, $p < 0,01$) and incomplete grooming (1,3-3,3-fold, $p < 0,01$) relative to the intact and control groups, starting from the 3rd day of observation. This is considered a pathological compensatory mechanism for overcoming chronic stress and an experimental marker for the development of compulsive disorders after repeated blast-induced neurotrauma.

Behavioral analysis in the “Elevated Plus Maze” test revealed a profound imbalance between the fear and exploration systems in experimental rats. Contrary to the natural instinct of self-preservation and avoidance of open spaces, injured animals demonstrated paradoxical disinhibition of behavior. Specifically, the time spent in the open arms significantly exceeded the values of the intact group (2,2-6,4-fold, $p < 0,01$) and the control group (1,7-9,5-fold, $p < 0,01$), reaching its maximum on day 21. Simultaneously, a sharp increase in the time spent on the central platform was observed (1,6-3,5-fold higher than the comparison groups, $p < 0,01$). This prolonged freezing reaction during a motivational conflict is an experimental analogue of an acute combat stress reaction, where the threat assessment system loses normal regulation. The development of chronic maladaptation was further confirmed by the formation of pathological stereotypical behavior. Throughout the

observation period, a significant and stable increase in the duration of complete (1,4-4,5-fold compared to comparison groups, $p < 0,01$) and incomplete grooming (1,8-4,3-fold compared to comparison groups, $p < 0,01$) was recorded. Collectively, such impulsivity, loss of caution, and compulsive motor activity indicate the formation of a psychopathological state similar to the manifestations of post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder in humans.

Spatial memory in the “Barnes Maze” was characterized by a profound and progressive deficit throughout the entire observation period. The escape latency significantly increased (3,1-4,4-fold compared to the intact group and 2,6-4,2-fold compared to the control group, $p < 0,01$). The number of errors in finding the target hole followed a fluctuating pattern but also remained elevated (1,6-5,2-fold higher than the intact group and 1,6-4,7-fold higher than the control group, $p < 0,01$; $p < 0,05$), reaching a maximum on day 28. A shift from a purposeful search strategy to a chaotic one with repeated errors was also recorded, indicating a persistent impairment of spatial memory and navigational strategies in the experimental animals.

Data from the “Passive Avoidance Task” indicated a disruption of associative memory. A sharp reduction in the step-through latency into the dark compartment was recorded on days 1-7 compared to the intact and control groups (by 61-66%, $p < 0,01$), signifying the loss of acquired negative experience. However, positive dynamics were observed starting from day 14, and by day 28, associative memory indicators had completely normalized, pointing to the reversibility of these pathological changes.

Pathomorphological analysis revealed the rapid development of microcirculatory disorders (vascular congestion and massive perivascular and pericellular edema) in the hippocampus and cerebellum of rats during the acute period (days 1-7). Cells with signs of karyopyknosis and cytoplasmic hypochromia were detected. In the late period (days 21-28), persistent dystrophic changes (chromatolysis, shrinkage of cell bodies) remained, providing the morphological basis for cognitive-behavioral deficits.

In response to the traumatic factor, a statistically significant increase in the concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) was recorded in the blood serum of the experimental group rats. During the acute period, its level increased by 74% ($p < 0,01$) on day 1 and 51% ($p < 0,01$) on day 3, reflecting the activation of a powerful compensatory response. By day 28, BDNF levels gradually normalized.

Thus, repeated exposure to a blast wave causes primary microcirculatory disorders, along with signs of karyopyknosis and chromatolysis in the hippocampus and cerebellum of rats. This immediately triggers an emergency compensatory response in the form of a massive release of BDNF during the acute period (days 1-7). Clinically, this is manifested by a state of hyperreactivity, paradoxical disinhibition, and the loss of acquired negative experience. In the early post-traumatic period (days 14-28), vascular changes and signs of metabolic disorders persist, forming the morphological basis for a persistent depressive-like state, compulsive behavior, and a long-term spatial memory deficit.

Scientific Novelty of the Work.

For the first time, the dynamics of cognitive-behavioral, morphological, and biochemical changes were investigated on days 1, 3, 7, 14, 21, and 28 following repeated blast-induced neurotrauma.

It has been established that behavioral changes exhibit a biphasic nature: psychomotor agitation during the acute period (days 1-7) and a depressive-like state during the early post-traumatic period (days 14-28).

Long-term impairment of spatial memory and navigational strategies was identified in rats with trauma, persisting through day 28 inclusive.

It has been demonstrated that associative memory deteriorates during the acute period and normalizes by day 28 of the post-traumatic period.

The dynamics of circulatory and metabolic changes in the hippocampus and cerebellum of rats following triple exposure to a blast wave were monitored.

A significant increase in BDNF levels was established on day 1, followed by its gradual normalization by day 28 of the post-traumatic period.

Based on correlation analysis, a systemic strong relationship ($r=+0,95$; $p<0,01$) was established between the escape latency and the number of errors in the Barnes Maze. Correlations between Elevated Plus Maze indicators were determined: a nearly absolute inverse relationship between time spent in the closed arms and time spent on the central platform ($r_s = -0,99$; $p<0,01$ on day 28) and a strong direct relationship between complete and incomplete grooming ($r_s = +0.92$; $p<0,01$ on day 7).

Theoretical and Practical Value of the Work.

The obtained data expand modern understanding of the pathogenesis of repeated blast-induced neurotrauma (rBINT). This opens prospects for developing pathogenesis-based pharmacological correction strategies, considering the specifics of the acute and early post-traumatic periods, as well as searching for effective methods to prevent delayed complications.

The morphological results can be utilized to develop therapeutic agents that promote vascular wall restoration and improve neuronal metabolism.

Monitoring the levels of BDNF in blood plasma will aid in the laboratory assessment of compensatory reactions in the brain following rBINT.

Furthermore, the research findings can be integrated into the educational process of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine, and Pathological Physiology. These results serve as a theoretical foundation for further studies on the impact of rBINT on military personnel.

Keywords: *repeated blast-induced neurotrauma, blast wave, traumatic brain injury, brain, hippocampus, cerebellum, histopathology, behavioral activity, memory, BDNF, rats.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких оприлюднено основні наукові результати

1. Чабан, В. О., Козлова, Ю. В., & Бондаренко, М. О. (2023). Повторювана вибухо-індукована нейротравма (систематичний огляд). *Медицина сьогодні і завтра*, 92(3). <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.3.ckb> (Дисертантом особисто проведено інформаційний пошук, систематизацію літератури, аналіз даних та підготовку матеріалу для публікації).
2. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2025). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Гістопатологічні зміни гіпокампа та мозочка щурів. *Медичні перспективи*, 30(2), 13–19. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.2.333132> (Дисертантом особисто проведено моделювання травми, забір матеріалу, аналіз гістологічних змін та узагальнення результатів).
3. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2025). Зміни пам'яті у щурів у динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми. *Запорізький медичний журнал*, 27(3), 227–232. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.3.329420> (Дисертантом особисто проведено поведінкові тести, статистичну обробку та інтерпретацію отриманих даних).
4. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2025). Поведінкова активність щурів в динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми. *Перспективи та інновації науки. Серія «Медицина»*, 6(52), 2154–2166. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6\(52\)-2154-2166](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6(52)-2154-2166) (Дисертантом особисто виконано експериментальну частину, аналіз траєкторій та написання тексту статті).
5. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2025). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Динаміка змін рівня BDNF у плазмі крові щурів. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА*, 25(2), 185–189. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.2.185> (Дисертантом особисто проведено забір крові, підготовку зразків, аналіз біохімічних показників та формулювання висновків).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2022). Повторювана вибухоіндукована нейротравма: Актуальність проблеми. In *Медицина III тисячоліття* (р. 335). ХНМУ.
2. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2023). Повторювана вибухоіндукована нейротравма: Вплив на мозочок. In *Новини і перспективи медичної науки* (р. 108). ДДМУ.
3. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2023). Повторювана вибухоіндукована нейротравма: Вплив на гіпокамп. In *XXII читання ім. В. В. Підвисоцького* (рр. 158–159). ОНМедУ.
4. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2023). Повторювана вибухоіндукована нейротравма: Вплив на мигдалеподібне тіло. In *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* (рр. 315–316). НФаУ.
5. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2023). Зміни вертикальної рухової активності щурів у тесті «Відкрите поле» у гострому та ранньому періодах повторюваної вибухоіндукованої нейротравми. In *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція* (р. 500). НФаУ.
6. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2024). Повторювана вибухоіндукована нейротравма: Вплив на масу тіла. In *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* (рр. 220–221). НФаУ.
7. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2024). Повторювана вибухоіндукована нейротравма: Вплив на кількість та загальний час ґрумінгу щурів у «Піднесеному хрестоподібному лабіринті». In *Новини і перспективи медичної науки* (р. 106). ДДМУ.
8. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2024). Повторювана вибухоіндукована нейротравма: Вплив на вертикальну рухову активність щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті. In *XXIII читання ім. В. В. Підвисоцького* (р. 149). ОНМедУ.

9. Чабан, В. О., Колдунов, В. В., & Клопоцький, Г. А. (2024). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Вплив на тривалість перебування на перехресті щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті. In *Клінічна анатомія та патологічна фізіологія: Значущість для формування клінічного мислення майбутнього лікаря* (pp. 55–56). ОНМедУ.
10. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2024). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Морфологічні зміни гіпокампа щурів. In *Теорія та практика сучасної морфології* (pp. 165–166). ДДМУ.
11. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2024). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Зміни поведінки щурів під час умовної реакції пасивного уникнення. In *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* (pp. 64–65). ТНМУ..
12. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2025). Зміни рівня BDNF у плазмі крові щурів після повторюваної вибухо-індукованої нейротравми. In *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* (p. 312). НФаУ.
13. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2025). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Морфологічні зміни у мозочку щурів. In *XXIV читання ім. В. В. Підвисоцького* (pp. 186–187). ОНМедУ.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ.....	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ ЗМІН У ЦЕНТРАЛЬНІЙ НЕРВОВІЙ СИСТЕМІ ПІСЛЯ ПОВТОРЮВАНОВОГО ВПЛИВУ ВИБУХОВОЇ ХВИЛІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	31
1.1 Фізичні характеристики вибухової хвилі та її взаємодія з тілом	31
1.2 Механізми первинного ураження головного мозку вибуховою хвилею	33
1.3 Механізми вторинного ураження головного мозку після впливу вибухової хвилі.....	34
1.4 Моделі дослідження вибухової травми: експериментальні та клінічні підходи	38
1.5 Гістологічні зміни в ЦНС після повторюваного впливу вибухової хвилі	40
1.6 Сучасні методи діагностики та моніторингу повторюваної вибухової травми.....	44
Висновки до розділу 1	46
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	48
2.1 Дизайн дослідження.....	48
2.2 Поділ тварин на групи	48
2.3 Методика експериментального відтворення пВІНТ	50
2.4 Поведінкові тести.....	51
2.4.1 Тест «Відкрите поле»	52
2.4.2 Дослідження поведінки у піднесеному хрестоподібному лабіринті ..	52
2.5 Дослідження пам'яті	53
2.5.1 Дослідження умовної реакції пасивного уникнення.....	53
2.5.2 Дослідження просторової пам'яті у лабіринті Барнса	54

	19
2.6 Біохімічні дослідження.....	56
2.7 Морфологічне дослідження	51
2.8 Статистичні методи дослідження.....	58
РОЗДІЛ 3. ДИНАМІКА ЗМІН ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ ПІСЛЯ ПОВТОРЮВАНОЇ ВИБУХО-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОТРАВМИ.....	59
3.1 Динаміка поведінкової активності щурів в тесті «Відкрите поле» після повторюваної вибухо-індукованої нейротравми	59
3.2 Динаміка поведінкової активності щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті в динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми.....	68
Висновки до розділу 3	87
РОЗДІЛ 4. ДИНАМІКА ЗМІН ПАМ'ЯТІ ЩУРІВ ПІСЛЯ ПОВТОРЮВАНОЇ ВИБУХО-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОТРАВМИ.....	90
4.1 Дослідження просторової пам'яті у лабіринті Барнса в динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми	90
4.2 Дослідження асоціативної пам'яті у тесті «Умовна реакція пасивного уникнення» в динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми 10099	
Висновки до розділу 4	104
РОЗДІЛ 5. ЗМІНИ НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРУ МОЗКУ У ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ В ДИНАМІЦІ ПОВТОРЮВАНОЇ ВИБУХО-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОТРАВМИ.....	106
5.1 Динаміка змін рівня BDNF у плазмі крові після повторюваної вибухо- індукованої нейротравми	106
Висновки до розділу 5	108
РОЗДІЛ 6. ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ГІПОКАМПА ТА МОЗОЧКА ЩУРІВ В ДИНАМІЦІ ПОВТОРЮВАНОЇ ВИБУХО-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОТРАВМИ.....	110

6.1 Патоморфологічні зміни гіпокампа в динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми	111
6.2 Патоморфологічні зміни мозочка в динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми	120
Висновки до розділу 6	129
РОЗДІЛ 7. СТАТИСТИЧНА ОБРОБКА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	130
7.1 Кореляційний аналіз показників поведінки та емоційного профілю у тесті «Відкрите поле»	130
7.2 Кореляційний аналіз показників поведінки та емоційного профілю у піднесеному хрестоподібному лабіринті.....	138
7.3 Аналіз показників поведінки та емоційного профілю у тесті «Відкрите поле» та «Піднесений хрестоподібний лабіринт»	147
Висновки до розділу 7	151
РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	
ДОСЛІДЖЕННЯ.....	152
ВИСНОВКИ.....	170
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	173
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	174
ДОДАТКИ.....	202

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

АФК - активні форми кисню

ВП - кількість виглядань з перехрестя

ВРА - вертикальна рухова активність

ВХ - вибухова хвиля

ВЧТ - внутрішньочерепний тиск

ГЕБ - гематоенцефалічний бар'єр

ГРА - горизонтальна рухова активність

ГрН - тривалість неповних актів грумінгу

ГрП - тривалість повних актів грумінгу

ДДМУ - Дніпровський державний медичний університет

Експ - експериментальна група

Інт - інтактна група

КГр - кількість актів грумінгу

КЗСВ - кількість заходів у світлі відсіки

КЗТВ - кількість заходів у темні відсіки

Контр - контрольна група щурів

ЛЧ - латентний час

МРТ - магнітно-резонансна томографія

пВІНТ - повторювана вибухо-індукована нейротравма

ПТСР - посттравматичний стресовий розлад

ПХЛ - піднесений хрестоподібний лабіринт

ТГр - загальна тривалість актів грумінгу

ТП - тривалість перебування на центральному перехресті

ТСВ - тривалість перебування у світлих відсіках

ТТВ - тривалість перебування у темних відсіках

УРПУ - умовна реакція пасивного уникнення

фМРТ - функціональна магнітно-резонансна томографія

ЦНС - центральна нервова система

ЧМТ - черепно-мозкова травма

CSD - кортикальна розповсюджувальна деполяризація

DTI - дифузійно-тензорна томографія

GFAP - гліальний фібрилярний кислий білок

PET - позитронно-емісійна томографія

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. В останні роки, а особливо з початком широкомасштабної війни в Україні, структура санітарних втрат зазнала значних змін. Домінуючою причиною уражень стало масове застосування артилерійських та мінно-вибухових засобів. За таких умов проблема своєчасної діагностики, профілактики та лікування наслідків повторюваної бойової черепно-мозкової травми набуває особливої медичної та соціальної цінності [1, 2].

Повторювана вибухо-індукована нейротравма (пВІНТ) зараз є особливо небезпечною для наших військових. Навіть за відсутності відкритої черепно-мозкової травми та очевидних зовнішніх ушкоджень, вплив вибухової хвилі може призводити до формування стійких морфофункціональних змін у центральній нервовій системі [3-6]. Особливу клінічну значущість має повторюваний характер такого впливу, що асоціюється з кумулятивним ушкодженням нервової тканини та високим ризиком розвитку тривалих когнітивних, емоційних і поведінкових розладів [7-10].

Патогенез пВІНТ суттєво відрізняється від класичної черепно-мозкової травми і зумовлений унікальними фізичними характеристиками вибухової хвилі - різким піковим підвищенням тиску, надзвичайно короткою тривалістю імпульсу та наступною фазою негативного тиску [11, 12]. Ці особливості спричиняють складні біомеханічні процеси, включаючи внутрішньочерепні осциляції, кавітаційні явища, мікророзривні деформації та аксональне ушкодження навіть за відсутності прямого удару по голові [13, 14].

Повторюваний вплив вибухової хвилі посилює первинні ушкодження, формуючи стійкі патологічні зміни та запускаючи масивний каскад вторинних реакцій. Одним із ключових механізмів вторинного ушкодження є мітохондріальна дисфункція, що супроводжується зниженням продукції АТФ, порушенням кальцієвого гомеостазу та генерацією активних форм кисню [15-17]. Встановлено, що при пВІНТ спостерігається порушення функціонування

мітохондрій не лише у нейронах, але й в ендотеліальних клітинах судин мозку, що сприяє дисрегуляції нейроваскулярної взаємодії, підвищенню проникності гематоенцефалічного бар'єра та поглиблює енергетичний дефіцит тканини [18-20].

Додатково встановлено, що пВІНТ супроводжується хронічною активацією мікроглії, реактивним астрогліозом та порушенням білкового гомеостазу, що підтримує тривале нейрозапалення та сприяє апоптозу нейронів [21, 22]. Особливо вразливими виявляються гіпокамп і префронтальна кора - структури, відповідальні за процеси навчання, просторової пам'яті та регуляції поведінки [23, 24]. Ураження цих ділянок та ремоделювання білої речовини призводять до порушення інтеграції функціональних нейромереж, що корелює з прогресуючим когнітивним дефіцитом і депресивними симптомами [25, 26].

Незважаючи на значну кількість експериментальних і клінічних досліджень, механізми кумулятивного впливу повторюваної вибухової хвилі залишаються не до кінця розкритими. Зокрема, недостатньо вивченими залишаються питання взаємозв'язку між біохімічними змінами, морфологічними порушеннями та поведінковими розладами при пВІНТ, а також динаміка цих процесів у різні терміни після травми. Відсутність комплексного аналізу, що поєднує поведінкові тести, дослідження нейротрофічних факторів та морфологічну оцінку інтегративних центрів мозку, обмежує розуміння механізмів формування стійкої дезадаптації [27].

Таким чином, висока поширеність вибухових ушкоджень в умовах війни, їх кумулятивний характер, ризик розвитку хронічних когнітивних порушень і нейродегенеративних змін, а також необхідність уточнення патогенетичних механізмів пВІНТ обумовлюють актуальність, наукову новизну та практичну значущість даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною науково-дослідницької роботи кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології

Дніпровського державного медичного університету «Патогенез пошкодження центральної нервової системи та внутрішніх органів після впливу екстремальних станів», (номер держреєстрації 0124U005073, термін виконання 01.01.2025 - 31.12.2028 рр.) в якій здобувач є співвиконавцем науково-дослідної роботи.

Мета дослідження: Встановлення ланок патогенезу експериментальної повторюваної вибухо-індукованої нейротравми шляхом дослідження поведінково-когнітивних профілів, патоморфологічних змін гіпокампа та мозочка щурів та порушення гомеостазу нейротрофічного фактору мозку.

Завдання дослідження:

1. Дослідити поведінкові зміни у тесті «Відкрите поле» в динаміці пВІНТ.
2. Дослідити поведінкові зміни у тесті «Піднесений хрестоподібний лабіринт» в динаміці пВІНТ.
3. З'ясувати стан просторової пам'яті щурів та навігаційних стратегій у лабіринті Барнса в динаміці пВІНТ.
4. Визначити стан асоціативної пам'яті щурів у тесті «Умовна реакція пасивного уникнення» в динаміці пВІНТ.
5. Визначити рівень біохімічного маркера ушкодження ЦНС - нейротрофічного фактору мозку (BDNF) в динаміці пВІНТ.
6. Дослідити патоморфологічні зміни гіпокампа та мозочка щурів в динаміці пВІНТ.
7. Встановити та обґрунтувати патогенетичні взаємозв'язки між структурно-морфологічними змінами тканини мозку, динамікою нейротрофічного забезпечення та розвитком когнітивно-поведінкових порушень у щурів з повторюваною вибухо-індукованою нейротравмою.

Об'єкт дослідження: патогенез поведінкових і когнітивних порушень у щурів з повторюваною вибухо-індукованою нейротравмою.

Предмет дослідження: експериментальна повторювана вибухо-індукована нейротравма, головний мозок, поведінково-когнітивні зміни,

показники біохімічного профілю: нейротрофічний фактор мозку (BDNF), патоморфологічні зміни мозочка і гіпокампа щурів.

Методи дослідження. Відповідно до поставлених завдань, при проведенні дослідження застосовано комплекс наступних методів: бібліосемантичний та інформаційно-аналітичний - ретро- і проспективний аналіз міжнародних та українських патентних баз і наукових публікацій для встановлення епідеміологічних, клінічних, патофізіологічних і патоморфологічних особливостей повторюваної вибухо-індукованої нейротравми; експериментальний - моделювання повторюваної вибухо-індукованої нейротравми у щурів; функціональні - оцінка поведінкової активності, емоційного стану та процесів пам'яті (тести «Відкрите поле», «Піднесений хрестоподібний лабіринт», лабіринт Барнса, умовна реакція пасивного уникнення); патоморфологічний - виготовлення гістологічних препаратів структур головного мозку та їх аналіз за допомогою світлової мікроскопії; біохімічний - визначення рівня нейротрофічного фактора мозку у сироватці крові; статистичні - параметричні та непараметричні методи варіаційної і рангової статистики для порівняння досліджуваних ознак (t-критерій Стюдента, критерій Манна-Уїтні, H-критерій Краскела-Уолліса, критерій Фрідмана) та проведення кореляційного аналізу (коефіцієнти кореляції Пірсона та Спірмена).

Наукова новизна роботи. Вперше було досліджено динаміку когнітивно-поведінкових, морфологічних та біохімічних змін на 1, 3, 7, 14, 21 та 28 добу після повторюваної вибухо-індукованої нейротравми.

Встановлено, що поведінкові зміни мають двофазний характер: психомоторне збудження у гострому (1-7 доба) та депресивноподібний стан у ранньому (14-28 доба) посттравматичному періоді.

Встановлено довготривале погіршення просторової пам'яті та навігаційних стратегій у щурів з травмою, які зберігались до 28 доби включно.

Показано, що погіршення асоціативної пам'яті у гострому періоді та її нормалізація на 28 добу посттравматичного періоду.

Простежено динаміку циркуляторних та метаболічних змін гіпокампа і мозочка щурів після 3-кратного впливу вибухової хвилі.

Встановлено значне підвищення рівня BDNF у 1 добу, та поступова його нормалізація на 28 добу посттравматичного періоду.

На основі кореляційного аналізу встановлено системний сильний зв'язок ($r=+0,95$; $p<0,01$) між латентним часом пошуку притулку та кількістю помилок у лабіринті Барнса. Також визначено кореляцію між показниками піднесеного хрестоподібного лабіринту: майже абсолютний зворотний зв'язок між перебуванням у темних відсіках та часом перебування на перехресті ($r_s = -0,99$; $p<0,01$ на 28-у добу) та сильний прямий зв'язок між повним та неповним грумінгом ($r_s = +0,92$; $p<0,01$ на 7-у добу).

Теоретична та практична цінність роботи. Отримані дані розширюють сучасні уявлення про патогенез повторюваної вибухо-індукованої нейротравми (пВІНТ). Це відкриває перспективи для розробки патогенетично обґрунтованих стратегій фармакологічної корекції з урахуванням специфіки гострого та раннього посттравматичного періодів, а також для пошуку ефективних методів профілактики віддалених ускладнень.

Отримані морфологічні результати можна використовувати для розробки засобів що сприяють відновленню судинної стінки та покращують метаболізм нейронів.

Зміни рівня BDNF у плазмі крові допоможе лабораторно простежувати перебіг компенсаторних реакцій у головному мозку після пВІНТ.

Крім цього, отримані результати дослідження можуть застосовуватися у навчальному процесі кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології та можуть стати теоретичною основою для подальших досліджень впливу пВІНТ на військових.

Впровадження результатів дослідження. Матеріали та результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний та науково-дослідний процес Дніпровського державного медичного університету (кафедра патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, затв. 10.10.2025 р.;

кафедра фізіології, затв. 09.10.2025 р.), Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (затв. 09.01.2026 р.), Одеського національного медичного університету (затв. 14.11.2025 р.), Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (затв. 08.01.2026 р.), Полтавського державного медичного університету (затв. 09.12.2025 р.), Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (затв. 20.01.2026 р.), Харківського національного медичного університету (затв. 05.12.2025 р.) та Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (затв. 08.01.2026 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Визначення напрямів дослідження, вибір об'єкта та методів, формулювання мети і завдань дисертаційної роботи здійснено спільно з науковим керівником - доктором медичних наук, доцентом Козловою Юлією Василівною. Автором самостійно проведений ретроспективний аналіз, а також літературний огляд сучасних вітчизняних та зарубіжних джерел, за результатами якого були окреслені основні напрями роботи. Також автором особисто було реалізовано експериментальний етап роботи, що включав відбір тварин та моделювання повторюваної вибухо-індукованої нейротравми у щурів. Дисертант самостійно провів серію функціональних досліджень для оцінки психоемоційного стану та когнітивних функцій тварин, зокрема в тестах «Відкрите поле», «Піднесений хрестоподібний лабіринт», лабіринт Барнса та тесті «Умовна реакція пасивного уникнення». Автором виконано забір біологічного матеріалу, підготовку зразків сироватки крові для біохімічного визначення рівня BDNF, а також виготовлення та первинний аналіз гістологічних препаратів структур головного мозку (гіпокампа та мозочка). Самостійно проведено аналіз та статистичну обробку отриманих результатів дослідження, на основі чого результати було апробовано та опубліковано.

Автором написано всі розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації, які було впроваджено в навчальний та

науково-дослідний процес медичних закладів вищої освіти України. Дисертаційна робота виконана на кафедрі патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету.

Апробація результатів дисертації. Результати наукового пошуку здобувача представлено на українських/міжнародних науково-практичних конференціях: V науково-практичній конференції з міжнародною участю (м. Харків, 2022 р.), V, VI та VII конференціях «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 2023, 2024, 2025 рр.), XXIII та XXIV наукових конференціях «Новини і перспективи медичної науки» (м. Дніпро, 2023, 2024 рр.), XXII, XXIII та XXIV читаннях ім. В. В. Підвисоцького (м. Одеса, 2023, 2024, 2025 рр.), науково-практичній конференції «Клінічна анатомія та патологічна фізіологія» (м. Одеса, 2024 р.), 8-й Всеукраїнській конференції «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 2024 р.) та XIV конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 2024 р.).

Публікації. Результати дисертаційного дослідження опубліковані у 18 наукових працях: з них 1 стаття в журналі, що індексуються міжнародною наукометричною базою Scopus, 1 стаття в журналі, що індексуються міжнародною наукометричною базою Web of Science, 3 статті у вітчизняних періодичних виданнях категорії Б, 13 публікацій у матеріалах наукових конференцій України.

Структура і обсяг дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладено українською мовою на 213 сторінках друкованого тексту, складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів експериментальних досліджень, статистичної обробки отриманих результатів, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних

рекомендацій, списку використаної літератури та додатків. Дисертація ілюстрована 38 рисунками. Список літературних джерел включає 189 праць.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ ЗМІН У ЦЕНТРАЛЬНІЙ НЕРВОВІЙ СИСТЕМІ ПІСЛЯ ПОВТОРЮВАНОВОГО ВПЛИВУ ВИБУХОВОЇ ХВИЛІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Фізичні характеристики вибухової хвилі та її взаємодія з тілом

На сьогодні відомо, що головним патогенним фактором, що призводить до вибухової травми, є вибухова хвиля (ВХ), фізичні особливості якої призводять до специфічного пошкодження живих тканин, зумовленого унікальним профілем зміни тиску з миттєвим зростанням компресії та наступною фазою розрідження, що спричиняє мікроструктурні зміщення та розриви навіть без прямого удару [3, 4]. Своєю чергою, розуміння цих особливостей сприяє розкриттю механізмів первинного ушкодження, зокрема тканин головного мозку, а також аналіз фізичних характеристик ВХ та особливостей її взаємодії з тілом є важливою складовою у вивченні механізмів повторюваної вибухо-індукованої нейротравми.

Власне, вибухова хвиля є складним фізичним явищем, що супроводжується різким підвищенням тиску, високою швидкістю поширення та короткою тривалістю імпульсу, після чого спостерігається фаза негативного тиску [13, 28].

Основними фізичними параметрами, які визначають біологічну дію ВХ, є піковий надлишковий тиск, тривалість фази надлишкового тиску, швидкість наростання тиску та імпульс [11, 12, 29, 30, 31]. Відомо, що піковий тиск - це максимальне значення тиску, що фіксується одразу після проходження фронту ВХ. Його величина прямо залежить від маси вибухової речовини, відстані до епіцентру вибуху та типу середовища, в якому відбувається детонація [11, 29]. Тривалість позитивної фази визначає те, як довго надлишковий тиск перевищує атмосферний, і є критично важливою для оцінки загальної енергії,

що передається біологічним тканинам [12, 30]. Ще одним важливим параметром ВХ є швидкість наростання тиску, яка в разі вибухів становить одиниці або десятки мікросекунд і не дає тканинам достатнього часу на компенсацію удару [31]. Імпульс тиску - це інтеграл тиску за часом, який є наочним показником енергії ВХ і має суттєве значення при оцінці пошкоджень масивних структур, таких як череп [12].

Дія ВХ на центральну нервову систему зумовлена прямим її впливом на череп та м'які тканини, а також опосередкованими механізмами, такими як передача енергії через отвори в черепі, що може спричинити зміни мозкового кровотоку або викликати вторинні коливання внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) [32, 33].

Окрему увагу заслуговує феномен внутрішньочерепних осциляцій, спричинених деформацією черепа внаслідок дії вибухової хвилі [28]. У сучасних дослідженнях було показано, що навіть за відсутності зовнішніх пошкоджень черепа, ВХ здатна викликати значні зміни ВЧТ. Сучасні дослідження показують, що при передачі імпульсу через череп відбувається його деформація з подальшим формуванням локальних позитивних і негативних піків ВЧТ. Експериментально було доказано, що фази деформації черепа співпадають з варіаціями ВЧТ, що може призводити до ушкодження мозкових структур [28].

Також відомо, що ВХ впливає не тільки на ЦНС, але й на інші органи і системи організму. Зокрема, органи з повітряним або газовим вмістом (легені, шлунок, кишечник) виявляють особливу вразливість до руйнування тканин на межі середовищ із різними акустичними імпедансами [34, 35, 36, 37]. Високоточне чисельне моделювання показало, що вплив ВХ на тулуб супроводжується деформаціями в області грудної клітки та живота, що призводить до локальних перепадів тиску всередині органів [34, 35]. Також, деякі дослідники виявили поширення ВХ через структурні зв'язки між органами, що викликає комплексне пошкодження віддалених від дії вибуху тканин [34, 35].

Водночас, ВХ призводить до змін гідродинамічного тиску крові, що особливо негативно впливає на мозкову мікроциркуляцію. Вчені експериментально підтвердили передачу енергії ВХ через судинну систему шляхом зафіксованого значного підвищення ВЧТ та тиску в сонній артерії після моделювання вибуху на тваринах [32]. Така передача може спричинити розтягнення або деформацію судин головного мозку, впливати на мозкову перфузію та викликати вторинні ушкодження [32].

1.2 Механізми первинного ураження головного мозку вибуховою хвилею

Первинне ураження виникає внаслідок механічної сили вибухової хвилі. Це відрізняє його від вторинних, третинних та четвертинних вибухових ушкоджень, що обумовлені відповідно фрагментами, ударним прискоренням та опіками або токсичними речовинами, які утворюються при розриві вибухового пристрою [32, 38].

Передача енергії ВХ до мозкової тканини може відбуватись через декілька шляхів: пряме стискання черепа (скальп-компресія), проникнення хвилі через природні отвори (очниці або зовнішній слуховий прохід), трансмісія через лікворні шляхи або кровоносні судини [34, 39]. Така взаємодія викликає серію вторинних біомеханічних змін, які здатні запускати каскад патофізіологічних реакцій, зокрема запалення, аксональну дисфункцію та апоптоз [5, 6, 39].

Взаємодія ВХ з черепом і мозковими структурами призводить до локальних коливань ВЧТ, які виникають внаслідок швидкого стискання та розширення тканин мозку під дією ВХ. Цей процес призводить до ушкодження нейронів та судин і також сприяє розвитку вторинних патологічних процесів у мозку [40, 41].

Внаслідок швидких змін тиску в лікворі можуть виникати кавітаційні процеси - утворення та колапс газових бульбашок, що здатні пошкоджувати

навколишні тканини [42]. Такі явища були виявлені в експериментальних умовах із використанням спрощених фізичних моделей голови [43].

Ще одним важливим механізмом первинного ураження головного мозку є мікроскопічні зсувні та обертові деформації, що виникають унаслідок передачі механічного навантаження ВХ до мозкової тканини. За допомогою високоточного моделювання було показано, що саме характер розподілу деформацій, зокрема зсувних і оберткових, визначає ймовірність аксонального ушкодження [14, 44]. Автори продемонстрували, що навіть при помірному рівні деформації, якщо вона локалізована у певних напрямках або ділянках білої речовини, можуть виникати порушення структури аксонів. До таких порушень можна віднести дифузну аксональну деформацію, розрив цитоскелету, локальне набухання аксонів (утворення булеонів), а також утворення аксональних затемнень або циліндрів, які є маркерами порушення транспортної функції [45]. Це підтверджує зв'язок між біомеханічними характеристиками впливу ВХ й подальшим розвитком вторинних патологічних процесів у тканинах головного мозку.

Також відомо, що первинний вплив ВХ призводить до пошкодження мікроциркуляторного русла у головному мозку та підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) [7]. Вибуховий вплив супроводжується структурними порушеннями судинної стінки (зниження експресії α -гладком'язового актину та порушення функції ендотелінових рецепторів), що призводить до дисбалансу між вазодилатацією та вазоконстрикцією [46].

1.3 Механізми вторинного ураження головного мозку після впливу вибухової хвилі

Вторинне ураження головного мозку - це сукупність патофізіологічних процесів, які розвиваються після первинного механічного впливу вибухової хвилі. На відміну від первинного ураження, що виникає безпосередньо внаслідок дії ВХ та призводить до миттєвих структурних пошкоджень, вторинне ураження розгортається протягом годин або днів після травми та є

результатом активації складних клітинних і молекулярних каскадів [47]. Ці вторинні процеси включають мітохондріальну дисфункцію та метаболічні порушення, окислювальний стрес, нейрозапалення, дисфункцію гліальних клітин та гематоенцефалічного бар'єра, а також процеси нейродегенерації та апоптозу [48].

Одним із критичних факторів розвитку вторинного ушкодження є мітохондріальна дисфункція. Одразу після травми порушується електронно-транспортний ланцюг, знижується вироблення АТФ, підвищується утворення активних форм кисню (АФК) і відбувається вивільнення проапоптичних білків, таких як цитохром С [15, 16, 17]. Власне мітохондрії є особливо чутливими до впливу вільних радикалів, що утворюються при запальних каскадах, втрачаючи здатність підтримувати енергетичний баланс, що веде до некрозу та апоптозу [15, 49]. Надмірне накопичення кальцію в мітохондріях веде до втрати мембранного потенціалу та клітинної смерті [50]. Пошкодження мітохондрій також супроводжується порушенням мітофагії, а також процесів поділу та злиття мітохондрій [51, 52].

На біохімічному рівні ці процеси підтверджуються ознаками гострих метаболічних порушень, особливо в гіпокампі - структурі, яка потребує значних енергетичних витрат. Експерименти демонструють значне зниження ацетилювання білків гістонів, зменшення рівня NAD^+ і порушення гліколізу [53]. В інших моделях показано, що вибухова травма призводить до зниження активності мітохондріальних ферментів у мозку та накопичення метаболітів, пов'язаних зі стресом і порушенням клітинного дихання [54, 55]. Крім того, багаторазовий вплив ВХ спричиняє порушення обміну амінокислот, ліпідів та нейромедіаторів, що веде до тривалого дисбалансу гомеостазу [56, 57].

Внаслідок механічного ушкодження та дисфункції мітохондрій активуються процеси надмірного утворення АФК та азоту. Це призводить до пошкодження клітинних мембран, білків, ДНК та самих мітохондрій, які втрачають здатність підтримувати енергетичний баланс [15, 51, 58]. Хронічний окислювальний стрес може блокувати регенеративні процеси в

мозку, перешкоджаючи нейрогенезу та сприяючи прогресуванню нейродегенерації [59].

Водночас організм намагається компенсувати ці зміни шляхом активації антиоксидантних систем [60]. Експерименти доводять, що застосування антиоксидантних агентів (вітамін D, омега-3 жирні кислоти) може знижувати рівні маркерів нейротоксичності, таких як GFAP, T-Tau та UCH-L1, що підтверджує ключову роль окислювального стресу в патогенезі пВІНТ [61].

Нейрозапалення є ключовою ланкою патогенезу ВІНТ. Після ушкодження мозку відбувається швидка активація мікроглії, яка змінює свій фенотип на прозапальний, вивільняючи цитокіни IL-1 β , TNF- α та IL-6 [22, 62]. У дослідженнях на тваринних моделях продемонстровано, що багатократний вплив ВХ викликає саме хронічні нейрозапальні реакції [63]. При надмірній активації глія може поглиблювати пошкодження, сприяти виникненню депресивних розладів та когнітивного дефіциту [64]. Тому нейрозапалення розглядається як важлива мішень для фармакологічного втручання [65].

Важливу роль у цьому процесі відіграють астроцити. Попередні дослідження показали, що навіть легкий вплив ВХ спричиняє реактивний астрогліоз із підвищеною експресією гліального фібрилярного кислого білка (GFAP) - основного маркера пошкодження астроцитів. Це супроводжується морфологічними змінами: зменшенням об'єму відростків астроцитів та втратою їх контакту з капілярами [66, 67]. Показано також, що повторні вибухові впливи ведуть до тривалих змін гліальних клітин, що свідчить про їхню участь у підтриманні патологічного стану [21, 68]. При хронічній активації мікроглія виділяє фактори, які посилюють апоптоз нейронів і порушують синаптичну функцію [69].

Біохімічні дослідження підтверджують, що рівень GFAP у плазмі крові корелює з тяжкістю клінічних симптомів і порушеннями на МРТ [70, 71]. Крім того, після пВІНТ у сироватці крові та тканинах мозку виявляються зміни експресії мікроРНК, пов'язаних із регуляцією запалення, що може мати діагностичне значення [72, 73, 74, 75].

Також встановлено, що пВІНТ може призводити до утворення аутоантитіл до білків синапсів та оболонки нейронів, викликаючи аутоімунні реакції, які посилюють запалення та прогресування когнітивних порушень [76].

Відомо, що ВХ викликає порушення функції ендотелію судин мозку, що призводить до підвищення проникності судинної стінки та дрібних геморагій [18, 19]. Повторний вплив ВХ призводить до хронічного запалення, потовщення судинної стінки та гіпоксії нейронів [19]. На біохімічному рівні АФК відіграють роль у порушенні цілісності ГЕБ шляхом активації металопротеїназ [51]. Інші дослідження продемонстрували, що вибухова травма активує кортикальну розповсюджувальну деполаризацію (CSD), що викликає морфологічні зміни судин та пошкодження мітохондріальних крист в астроцитах, перицитах та ендотеліальних клітинах [20]. Внаслідок цього порушується нейроваскулярне спряження і виникає невідповідність між метаболічними потребами нейронів та кровопостачанням, що є фактором вторинного ушкодження [20].

Фінальним етапом вторинного ураження є загибель клітин. Після вибухового впливу спостерігається активація мітохондріального та рецепторного шляхів апоптозу, підвищення експресії проапоптичних білків (BAX) та зниження антиапоптичних (Bcl-2), що призводить до активації каспаз і загибелі нейронів [77, 78, 79]. Ці процеси особливо активні в гіпокампі, корі та стовбурі мозку в перші години та дні після травми [80]. Повторний вибуховий вплив посилює процеси апоптозу нейронів, що зумовлює стійкі порушення поведінки та когнітивних функцій [81].

Ці процеси супроводжуються накопиченням специфічних біомаркерів ушкодження аксонів та нейронів, таких як нейрофіламент легкого ланцюга (NfL), T-Tau та убіквітін карбокси-кінцева гідролаза L1 (UCH-L1). У пацієнтів із пВІНТ ці біомаркери виявляються в біологічних рідинах навіть через тривалий час після травми [82, 83]. Деякі дослідження демонструють різницю

у профілях маркерів залежно від статі, що вказує на можливі біологічні особливості вразливості нейронів мозку [82].

Особливу увагу привертає порушення білкового гомеостазу, зокрема накопичення гіперфосфорильованого Тау-білка та α -синуклеїну, що нагадує патогенез хвороби Альцгеймера [84, 85]. Ці зміни можуть бути частково специфічними для впливу ВХ, про що свідчать особливі зміни у профілі білкової експресії в тканинах гіпокампу [86]. Експериментальні моделі вказують на здатність патологічних форм Тау поширюватися у мозку та запускати нейрозапальні реакції [87]. Перспективним напрямком діагностики цих процесів є вивчення екзосом: виявлено чітку кореляцію між підвищеним рівнем екзосомного NfL та наявністю хронічних когнітивних симптомів [88].

Таким чином, розуміння біохімічних змін та молекулярних каскадів після пВІНТ дозволяє ідентифікувати нові терапевтичні мішені та використовувати профіль біомаркерів для прогнозування перебігу захворювання [27, 89].

1.4 Моделі дослідження вибухової травми: експериментальні та клінічні підходи

Врахування особливостей моделювання пВІНТ є критично важливим для розуміння механізмів її розвитку та розробки ефективних стратегій лікування. Відмінність пВІНТ від інших типів ЧМТ полягає в кумулятивних ефектах багаторазового впливу ВХ та унікальних біомеханічних характеристиках ВХ, таких як швидке зростання тиску, ударна компресія черепа та порушення внутрішньочерепної динаміки [81]. Експериментальні підходи дозволяють точніше досліджувати патогенетичні механізми вибухового впливу на тваринах. Вони також корисні тим, що можна легко контролювати параметри впливу (тиск, тривалість, напрямок), а також тестувати потенційні терапевтичні підходи [78, 79].

Клінічні підходи мають перевагу у тому, що дозволяють відслідковувати довгострокові поведінкові наслідки пВІНТ безпосередньо у людини. Вони

також дозволяють більш точно оцінювати біомаркери та аналізувати когнітивні зміни [80]. Сучасна стратегія досліджень направлена на те, щоб наблизити експериментальні моделі до реальних випадків пВІНТ у людей [78].

Найрозповсюдженішим методом для дослідження патогенезу пВІНТ є моделювання такої травми на тваринах. Найбільш поширеними є моделі на щурах і мишах, які забезпечують доступність, генетичну керованість і простоту утримання [90, 91]. Також в дослідженнях можуть використовуватись свині й примати, чия мозкова анатомія й судинна архітектура ближчі до людських [92]. У дослідженнях застосовують різні методи генерації вибухового впливу: ударні трубки - забезпечують контрольовані умови з точним регулюванням параметрів (пікового тиску, тривалості); вибухові камери - дозволяють моделювати вплив вибуху в закритому просторі; детонації на відкритому полі - імітують реальні бойові умови, проте поступаються в точності налаштування [6, 93]. Вчені обирають ударні трубки, якщо головним завданням є контрольованість експерименту, детонації на відкритому полі - якщо наближення до реальних умов, і вибухові камери - як найбільш збалансований метод. До головних проблем цих підходів можна віднести обмеження масштабування даних на людину та етичні аспекти використання великих тварин [92, 94].

Для дослідження пВІНТ можуть використовувати спеціальні механічні конструкції. Це можуть бути “сурогати голови”, які точно імітують анатомічну форму голови та її механічні властивості. Вони також оснащені датчиками тиску та іншими сенсорами, за допомогою яких можна вимірювати ВЧТ та швидкість прискорення черепа [28]. Сучасні технології дозволяють друкувати елементи таких моделей на 3D принтері, що підвищує доступність їх використання [94]. Крім того, впровадження антропоморфних фантомів, таких як IHHeadS (Instrumented Human Head Surrogate), забезпечує анатомічну точність і можливість багатоосьового моніторингу, що є цінним для випробувань захисних шоломів та аналізу механізмів ушкоджень [96].

1.5 Гістологічні зміни в ЦНС після повторюваного впливу вибухової хвилі

До гістологічних змін ЦНС після впливу пВІНТ можна віднести гостре і хронічне дифузне ушкодження судин, нейронів та гліальних клітин. Дослідники експериментально продемонстрували, що повторний вплив ВХ призводить до втрати нейронів моторної кори. Це проявляється стійкими моторними та неврологічними розладами [8].

Гістологічні методи дозволяють візуалізувати патологічні зміни судин мозку після впливу пВІНТ. У військовослужбовців зі слабкими вибуховими травмами зафіксовано підвищену кількість видимих периваскулярних просторів - структур, пов'язаних із дренажем міжклітинної рідини та обміном речовин між кровоносними судинами та нейроглією [97, 98]. Їхнє збільшення, виявлене за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), може свідчити про зниження ефективності очищення метаболітів та підвищену проникність судин. Крім того, ці зміни асоціюються з віком, стажем служби та когнітивними симптомами, такими як зниження уваги та пам'яті [97, 99]. Сучасні діагностичні методи підтверджують наявність змін у судинній архітектурі навіть при клінічно легких формах ВІНТ [100].

Вразливим місцем черепа для дії ВХ є зовнішній слуховий прохід. У експериментальній моделі на щурах це зумовлює локальні ушкодження в гіпокампі та префронтальній корі, що виявляються як структурними порушеннями (набряки, дегенерація нейронів), так і змінами експресії маркерів запалення та апоптозу. Таке ушкодження відбувається навіть за відсутності прямого удару в голову, що підкреслює важливість вразливих анатомічних отворів черепа як шляхів передачі вибухової енергії [80, 101, 102]. У ветеранів, які зазнали впливу ВХ, часто спостерігаються як об'єктивні, так і суб'єктивні порушення слуху (гіперакузія, шум у вухах, труднощі з розумінням мовлення у шумному середовищі, сенсорна втома, високочастотна втрата слуху) [103].

Важливим гістопатологічним проявом пВІНТ є аксональне ушкодження та порушення мієлінової оболонки. У дослідженні на мишах було виявлено, що після впливу ВХ спостерігаються зміни структури гіпокампу та мозолистого тіла, а також виявлено пошкодження мієлінової оболонки [104]. Це супроводжується тривалими поведінковими реакціями - підвищеною тривожністю, порушеннями пам'яті та навчання. Це важливий доказ того, що пошкодження мієлінової оболонки аксонів та структурні зміни у мозку після пВІНТ можуть мати тривалі клінічні наслідки.

Активація аутофагії є захисним механізмом, який допомагає нейронам усувати ушкодження після впливу ВХ. Експерименти на мишах продемонстрували підвищення ключових маркерів аутофагії (LC3 та Beclin-1) у клітинах лобної кори після ВІНТ [105]. Однак, надмірна активація аутофагії може призводити до пошкодження нейронів та втрати їхніх функцій [105].

Ще одне експериментальне дослідження на тваринах виявило зменшення кількості дендритних шипиків на нейронах мигдалини [106]. Це призводить до погіршення взаємодії нейронів один з одним, що послаблює контроль емоційних реакцій. Інші дослідження демонструють молекулярні зміни у генах, які пов'язані з реакцією на стрес, що сприяє підвищенню тривожної поведінки у щурів [107]. Багаторазовий вплив ВХ порушує роботу мітохондрій у нейронах мигдалини, що підсилює негативні прояви поведінки [108].

Демієлінізація та ушкодження аксонів є ключовими патологічними ознаками після пВІНТ. Одним із найбільш характерних проявів є розвиток дифузного аксонального ушкодження, яке виникає внаслідок швидкої деформації тканин мозку та порушення цілісності аксонів. У моделі ротаційного прискорення у щурів цей тип ушкодження успішно індукується без видимого ушкодження кори, що дозволяє досліджувати чисто аксональну патологію [109]. Такий тип ушкодження супроводжується накопиченням аксонального білка β -APP і дезорганізацією нейрофіламентів, включаючи NF-H, що є класичними маркерами аксональної травми [110].

Також пВІНТ призводить до патологічних змін мікроглії, до яких відноситься секреція прозапальних цитокінів, які провокують пошкодження мієліну та порушують функцію олігодендроцитів. Фармакологічний вплив, який знижує активацію мікроглії, призводить до зменшення втрат мієліну та покращення функції зору після пВІНТ [111]. Відомо, що пВІНТ сприяє поступовому руйнуванню аксонів зорового тракту [112]. У моделі травматичної оптичної нейропатії також виявлено суттєві відмінності між механічним впливом та впливом ВХ. Відомо, що пВІНТ спричиняє більш виражене аксональне ушкодження в задній частині зорового нерва [113]. Інші дослідники демонструють негативний вплив пВІНТ на зорові нейрони, які передають сигнал від сітківки до мозку. Проте, їхня реакція залежить від індивідуальних генетичних особливостей антиоксидантної системи та регуляції апоптозу [114].

Порушення мікросудинної структури є характерною морфологічною ознакою ушкоджень головного мозку після пВІНТ. У різних ділянках кори та гіпокампу виявляють розриви капілярів, крововиливи, периваскулярний набряк, нейрозапалення та нейродегенерацію [111, 115, 116]. Клінічне дослідження військовослужбовців, які піддавались впливу пВІНТ, виявило розширені проміжки навколо судин, що може свідчити про порушення метаболізму [115, 117].

На ендотеліальному рівні пВІНТ супроводжується порушенням цілісності гематоенцефалічного бар'єра, що частково пов'язане зі зниженням експресії білків щільних контактів, таких як claudin-5 та occludin. В експериментальних роботах було продемонстровано, що ці зміни значною мірою зумовлені впливом механічного стресу та деформацій зсуву на судинну стінку, що призводить до її структурної дестабілізації [115, 118, 119].

Крім того, вибухо-індуковані ушкодження супроводжуються втратою астроцитарних ніжок, які в нормі забезпечують метаболічну та структурну підтримку мікросудин. Втрата цих контактів погіршує нейросудинну взаємодію, знижує регуляцію проникності судин і може сприяти розвитку

хронічного запалення [111, 117]. Встановлені патологічні зміни можуть бути ключовою ланкою у переході від гострого ушкодження до тривалої нейродегенерації, яка проявляється зниженням когнітивних функцій та стійкими порушеннями мозкового кровотоку [115].

Дослідники вказують на різкі зміни ВЧТ після впливу пВІНТ, які пов'язані з утворенням дрібних газових бульбашок у лікворі. Ці бульбашки миттєво схлопується, що сприяє утворенню мініатюрних ВХ всередині мозку [42, 43]. Інші дослідники підтверджують наявність кавітаційних лакун та перицелюлярного набряку поблизу шлуночків мозку, використовуючи методи акустичної та оптичної візуалізації [10,120].

Вплив ВХ, особливо повторюваний, може призводити до хронічної атрофії областей гіпокампу та префронтальної кори. У клінічних спостереженнях у ветеранів з пВІНТ зафіксовано зменшення об'єму цих ділянок, що корелює зі зниженням когнітивних функцій, особливо пам'яті та виконавчої діяльності [121, 122]. Аналогічно, в експериментальних моделях спостерігалася зниження щільності нейронів, порушення нейросинаптичної організації та дегенеративні зміни у білій речовині мозку [81].

Важливим довготривалим наслідком пВІНТ є персистуюче запалення, яке підтримується активацією мікроглії та порушенням гематоенцефалічного бар'єра. Так, виявлено довготривале порушення регуляції імунної відповіді та активності мікроглії у гіпокампі, мигдалині та префронтальній корі навіть через декілька тижнів після впливу ВХ [73, 123]. Ці процеси супроводжуються прогресуючим фіброзом, гліозом, а також порушенням функції глімфатичної системи, яка забезпечує очищення міжклітинного середовища [86].

У масштабному дослідженні LIMBIC-CENS також виявлено, що пВІНТ асоціюється з довготривалими когнітивними порушеннями, які мають морфологічне підґрунтя у вигляді ураження білої речовини та порушень інтеграції в нейромережах [9]. Також вчені вказують, що саме пошкодження білої речовини вентро-лімбічного шляху пов'язане з розвитком посттравматичного стресового розладу (ПТСР) у військовослужбовців [124].

Інші дослідження демонструють, що порушення топологічної організації мереж білої речовини мозку, а саме правої потиличної звивини, пов'язане з розвитком депресивних симптомів після легкої ЧМТ [125].

1.6 Сучасні методи діагностики та моніторингу повторюваної вибухової травми

Серед сучасних нейровізуалізаційних методів виділяють МРТ, функціональне МРТ (фМРТ), дифузійно-тензорну томографію (DTI), позитронно-емісійну томографію (PET). Вони мають високу чутливість до мікроструктурних ушкоджень судин та аксонів, характерних для пВІНТ [126]. МРТ з використанням DTI дозволяє виявити мікроструктурні зміни в білій речовині та пошкодження аксонів мозку. Дослідження ветеранів після ВІНТ демонструє структурні порушення функціональних мереж мозку [25, 127, 128]. Ці зміни призводять до розладів уваги, пам'яті та емоцій.

Клінічні дослідження за допомогою фМРТ демонструють, що навіть віддалені епізоди пВІНТ у ветеранів призводять до порушень зв'язності фронто-парієтальних мереж (центральна виконавча мережа, мережа пасивного режиму роботи мозку) [127]. Зниження синхронізації між дорсолатеральною префронтальною корою та нижньою тім'яною звивиною, що корелює зі зниженням показників робочої пам'яті [129]. Зазначені раніше зменшення об'єму гіпокампу та префронтальної кори після пВІНТ у військових, що проявляється уповільненням обробки інформації, труднощами з концентрацією, атаксією та емоційною лабільністю [130]. Також виявлено, що функціональні мережі зазнають перебудови і це пов'язано з хронічною симптоматикою у віддаленому посттравматичному періоді [131].

Інше дослідження показало, що навіть за відсутності клінічно виражених симптомів вплив ВХ може призводити до зниження церебральної перфузії, що виявляється за допомогою МРТ з маркуванням артеріального спіну (ASL-MRI) [132].

Також МРТ дозволяє виявити розширення периваскулярних просторів навколо судин мозку, що може вказувати на порушення роботи глімфатичної системи після пВІНТ [97]. Це може викликати накопичення токсичних продуктів метаболізму, а також на посилення запалення та нейродегенерації.

Дифузійно-тензорне дослідження демонструє ушкодження лімбічної системи після пВІНТ. Вчені виявили ураження ретикулярної формації та поясної кори, що беруть участь у емоційній регуляції та епізодичній пам'яті [133]. Це може пояснити такі симптоми, як тривожність, депресія, спалахи агресії та забудькуватість. За допомогою DTI було також виявлено, що ветерани з вираженим пошкодженням білої речовини мозку мають більш виражені порушення здатності до планування, прийняття рішень та перемикання уваги [26].

На сьогодні відомо, що пВІНТ має також довготривалі наслідки на когнітивні функції людини, що пов'язане зі зниженням цілісності провідних шляхів у мозку [134]. Це призводить до хронічного зниження пам'яті, уваги та швидкості обробки інформації.

Одним з найбільш частих експериментальних підходів до моніторингу наслідків пВІНТ є проведення поведінкових тестів. Вони дають змогу об'єктивно оцінити зміни когнітивних та емоційних функцій на тваринах. Найчастіше застосовуються тести Водяний лабіринт Морріса (MWM), лабіринт Барнса (ЛБ) та розпізнавання нових об'єктів (NOR) для оцінки просторової, епізодичної й робочої пам'яті. Після легкої ЧМТ у щурів спостерігаються порушення просторової пам'яті за результатами MWM та ЛБ, які зберігалися протягом кількох тижнів після травми [135, 136, 137].

Численні дослідження вказують на появу емоційно-поведінкових розладів після ВІНТ, таких як тривожність та депресивна поведінка. Для цього широко застосовуються Піднесений хрестоподібний лабіринт (ПХЛ), тест відкритого поля, тест примусового плавання та умовна реакція пасивного уникнення (УРПУ). Дослідження показують, що пВІНТ призводить до тривалого підвищення рівня тривожності у тварин, що підтверджується

результатами ПХЛ та тесту «Відкрите поле» [24, 138, 139]. Також деякі дослідники відзначають вплив запалення та окислювального стресу на емоційні прояви [140, 141].

Поведінкові тести допомагають відстежувати динаміку відновлення або прогресії симптомів. Дослідження демонструють, що рівень тривожної поведінки у тварин після пВІНТ є динамічним і змінюється на різних етапах після травми [142, 143, 144].

Висновки до розділу 1

Аналіз сучасної наукової літератури свідчить, що повторювана вибухо-індукована нейротравма є складною патологією, в основі якої лежить специфічна взаємодія вибухової хвилі з тканинами головного мозку. Первинне механічне ураження спричиняє мікроскопічні зсувні та обертові деформації, дифузне аксональне ушкодження, розлади мікроциркуляції та порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра. Зазначені первинні ушкодження запускають масивний каскад вторинних патологічних процесів, які охоплюють мітохондріальну дисфункцію, окислювальний стрес, хронічне нейрозапалення за участю мікроглії та астроцитів, а також процеси нейродегенерації і апоптозу. Наслідком цих реакцій стають глибокі гістопатологічні та структурні зміни, зокрема демієлінізація аксонів, руйнування мікросудинного русла, втрата нейронів та хронічна атрофія важливих інтегративних центрів мозку, таких як гіпокамп і префронтальна кора.

Для детального вивчення довгострокових наслідків пВІНТ критично важливим є поєднання сучасних клінічних методів нейровізуалізації та адекватного експериментального моделювання на тваринах. Використання стандартизованих поведінкових тестів дає змогу об'єктивно оцінювати динаміку змін у посттравматичному періоді. Доведено, що структурно-метаболічні порушення, індуковані багаторазовою дією вибухової хвилі,

призводять до порушення просторової, епізодичної та робочої пам'яті, а також розвитку емоційно-поведінкових розладів у вигляді підвищеної тривожності та депресивної поведінки, які мають складний фазний характер перебігу.

Основні положення розділу 1 викладені в наступних наукових працях:

1 Чабан, В. О., Козлова, Ю. В., & Бондаренко, М. О. (2023). Повторювана вибухо-індукована нейротравма (систематичний огляд). *Медицина сьогодні і завтра*, 92(3). <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.3.ckb>

2 Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2022). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Актуальність проблеми. In *Медицина III тисячоліття* (р. 335). ХНМУ.

3 Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2023). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Вплив на мозочок. In *Новини і перспективи медичної науки* (р. 108). ДДМУ.

4 Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2023). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Вплив на гіпокамп. In *XXII читання ім. В. В. Підвисоцького* (рр. 158–159). ОНМедУ.

5 Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2023). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Вплив на мигдалеподібне тіло. In *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* (рр. 315–316). НФаУ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

У дослідженні використовувалися статевозрілі безпородні білі щури-самці масою 220-270 г. Загальна кількість тварин становила 154.

Щури утримувалися у віварії Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ) в стандартних умовах: температура повітря 20-25 °С, вологість 50-60 %, світловий режим - 12 годин світла / 12 годин темряви, наповнювач - деревна тирса товщиною 2-3 мм. Тварини мали вільний доступ до води та корму (комерційні зернові гранули пшениці та кукурудзи однакового складу). Утримання здійснювалося в пластикових клітках прямокутної форми з площею підлоги 1500 см² та натягнутою металевою сіткою зверху. В кожній клітці було по 3 тварини для забезпечення оптимальних умов. Маркування тварин проводилось нетоксичним маркером.

Перед початком кожного експерименту тварин оглядали на предмет можливих патологій. Потім відбирали за функціональними критеріями: симетричність рухів, адекватна постава, відсутність патологічної локомоції (обертання по колу), наявність рефлексу розведення пальців задніх кінцівок при підйомі за хвіст.

2.2 Поділ тварин на групи

Загальна кількість - 154 тварини. Розподілення по групам: 95 щурів експериментальна (Експ), 35 - контрольна (Контр) та 24 - інтактна (Інт). Щурів Експ та Контр груп перед впливом ВХ та перед фіксацією короткочасно (2-3 хв) наркотизували інгаляційним галотаном (Halothan Hoechst AG, Німеччина) - 3 мл в ексикаторі об'ємом 3 л. Ступінь наркозу оцінювали за міорелаксацією, відсутністю рогівкового й перевертального рефлексів (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл тварин по групах

Назва дослідження	Кількість щурів		
	Назва групи		
	Експериментальна	Контрольна	Інтактна
Відкрите поле	6	6	6
Піднесений хрестоподібний лабіринт	6	6	6
Лабіринт Барнса	6	6	6
Умовна реакція пасивного уникнення	6	6	6
Світлова мікроскопія	35	5	-
Біохімічне дослідження	36	6	-
Всього	154	95	35
			24

Для контролю впливу лише галотану була сформована Інт група, тварини якої не зазнавали жодного втручання. Морфологічні та біохімічні дослідження проводили лише на Експ і Контр групах, оскільки всі тварини перед декапітацією були під наркозом, що нівелювало різницю між Контр і Інт (табл 2.1).

Дослідження проводили на 1, 3, 7, 14, 21 і 28 добу після моделювання пВІНТ. Усі тварини були розподілені на групи згідно з завданнями дослідження.

Усі дослідження та маніпуляції проведено відповідно до сучасних міжнародних вимог і норм гуманного відношення до тварин (Конвенція Ради Європи від 18.03.1986р. (Страсбург); Гельсінська декларація 1975р., переглянута і доповнена у 2000р., Закон України від 21.02.2006 р. №3447-IV), з мінімізацією страждань і кількості використаних тварин, що засвідчено витягами з протоколів засідань комісій з питань біомедичної етики ДДМУ № 3 від 16.11.2022 та № 35 від 18.02.2025.

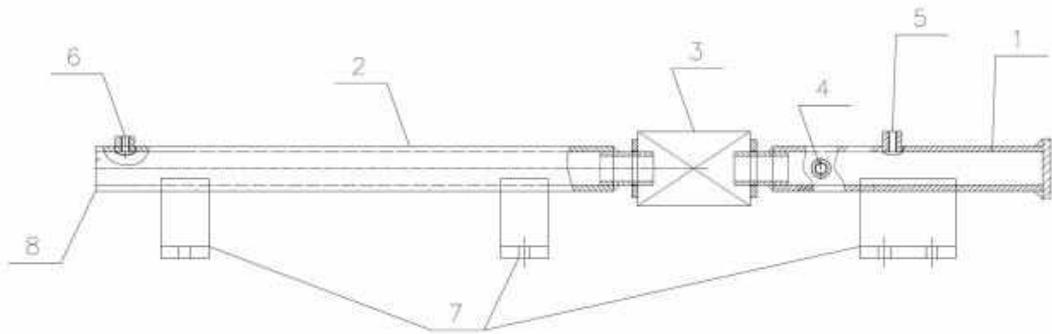
2.3 Методика експериментального відтворення пВІНТ

Моделювання пВІНТ проводили в лабораторії кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології ДДМУ. Щурів анестезували та фіксували на животі, мордочкою до отвору установки на відстані 5 см (рис. 2.1).



Рис. 2.1 - Розташування щура відносно пристрою.

У пристрої повітря нагніталось у камеру високого тиску до 15 атм (≈ 1520 кПа) (рис. 2.2) [145]. Коли тиск фіксувався на потрібному нам рівні - відкривався електромагнітний клапан. У результаті цього потік повітря спричиняв розрив гумової діафрагми і створювалась направлена повітряна ВХ. Тварин Експ групи піддавали триразовому впливу такої повітряної ВХ з інтервалом 2 хв між кожним впливом. У досліді середній надлишковий тиск складав $31,6 \pm 4,8$ кПа, що відповідало легкому ступеню пВІНТ. Значення фіксували електронним манометром із п'єзоелементом ВІТ02В-10В (AEP transducers, Італія) та записували на камеру Huawei Honor Play. Під час експерименту загибелі тварин не зафіксовано.



Примітки: 1. Камера високого тиску; 2. Камера низького тиску; 3. Електромагнітний клапан; 4. Отвір для подання повітряної суміші; 5. Отвір для манометра статичного тиску; 6. Отвір для манометра надлишкового тиску; 7. Металеві опори для фіксації ударної труби; 8. Дульний зріз камери низького тиску.

Рис. 2.2 - Схема пристрою для відтворення повітряної ударної хвилі.

2.4 Поведінкові тести

Методики дослідження поведінки, застосовані в роботі, є добре апробованими та високочутливими до виявлення функціональних змін головного мозку. Вони достатньо відображали зміни, які викликані легким ступенем пВІНТ. Поведінкові тести проводили у щурів експериментальної (Експ), контрольної (Контр) та інтактної (Інт) груп у динаміці посттравматичного періоду на 1, 3, 7, 14, 21 та 28 добу після моделювання пВІНТ.

2.4.1 Тест «Відкрите поле»

Для оцінки орієнтовно-дослідницької активності застосовували методику «Відкрите поле», яка є стандартною й надзвичайно поширеною для оцінки впливу різних факторів на стан ЦНС у щурів. Вона базується на вимірюванні частоти й тривалості специфічної поведінки на великій відкритій площі. Це дозволяє оцінити емоційний стан, пошукову активність і адаптаційну здатність тварин протягом часу [149, 150]. За добу до тестування тварин Експ групи піддавали триразовому впливу повітряної вибухової хвилі з інтервалом 2 хв.

Стандартна установка для тесту являла собою квадратну камеру (100 × 100 см) зі стінками заввишки 40 см, підлога якої була розділена на 25 рівних квадратів (5 × 5 см). У центрі кожного квадрата було розташовано отвір діаметром 1 см [150]. Спостереження за поведінкою кожної тварини проводили протягом 3 хвилин. Оцінювали горизонтальну рухову активність (ГРА, кількість пересічених квадратів), вертикальну рухову активність (ВРА, кількість вертикальних стійок), число досліджених отворів, кількість і тривалість актів грумінгу, а також кількість дефекацій і сечовипускань [150]. Якість грумінгу визначали за послідовністю рухів, виокремлюючи повний (правильна послідовність: мордочка, вуха, тіло) та неповний (непослідовний, переривчастий) грумінг. Після кожного щура арену обробляли 70 % етанолом для усунення запахових слідів.

Динаміку змін орієнтовно-дослідницької активності оцінювали за результатами ГРА, ВРА та кількістю досліджених отворів. Емоційний стан тварин визначали за кількістю актів дефекації та сечовипускань. Також емоційний стан оцінювали за тривалістю та характером грумінгу.

2.4.2 Дослідження поведінки у піднесеному хрестоподібному лабіринті

Піднесений хрестоподібний лабіринт (ПХЛ) широко застосовують для визначення тривожноподібної поведінки у щурів, оскільки тест базується на вродженому інстинкті уникати відкритих просторів та прагненні до захищених затемнених ділянок. Методика дозволяє об'єктивно оцінювати зміни емоційного стану та рівня тривожності після впливу патогенних факторів [151, 152].

Пристрій для тесту складався з арени у формі хреста: двох відкритих (світлі відсіки) та двох закритих рукавів (темні відсіки) завдовжки 50 см і завширшки 14 см. Закриті рукави мали стінки заввишки 30 см, що забезпечувало затемнення. У центрі рукавів розташовувалася відкрита зона,

яка слугувала стартовим майданчиком. Манеж був піднятим на висоту 55 см над рівнем підлоги [153].

Спостереження тривалістю 3 хвилини проводили у відповідні терміни посттравматичного періоду (1, 3, 7, 14, 21 та 28 доби). Після кожного щура арену обробляли 70 % етанолом для усунення запахових слідів. У тварин усіх груп реєстрували кількість заходів у світлі (КЗСВ) та темні (КЗТВ) відсіки; тривалість перебування у світлих (ТСВ), темних (ТТВ) відсіках та на центральному перехресті (ТП); кількість вертикальних підйомів (вертикальна моторна активність), виглядань з перехрестя (ВП) та звішувань із відкритих рукавів; загальну тривалість (ТГр) та кількість (КГр) актів грумінгу, тривалість повних (ГрП) та неповних (ГрН) актів грумінгу, а також кількість дефекацій та уринацій. Відомо, що ці параметри відображають рівень тривожності у піддослідних тварин [154, 155, 156].

2.5 Дослідження пам'яті

Дослідження пам'яті та здатності до навчання щурів проведено з метою визначення порушень когнітивної сфери після впливу пВІНТ. Оцінку виконували за допомогою двох методик. Перша - тест «Умовна реакція пасивного уникнення» (УРПУ), який відображає формування асоціативної пам'яті та здатність уникати неприємних стимулів. Друга - лабіринт Барнса, що дозволяє оцінити просторову пам'ять.

2.5.1 Дослідження умовної реакції пасивного уникнення

УРПУ вивчали за стандартною методикою у світло-темній камері з електрифікованою підлогою у темному відсіку [150]. Розмір світлої і темної камери однаковий і дорівнює 25 × 25 см. Усі тварини попередньо проходили п'ятиденне навчання, під час якого щура розмішували у світлій камері хвостом до входу у темну. При переході у темну камеру тварина отримувала короткий больовий стимул (50 Гц, 1,5 мА, 0,2 с), після чого мала вийти на світло. Повторне повернення у темну камеру протягом 10 с супроводжувалося

повторною електричною стимуляцією. Для подальшого дослідження відбирали лише щурів, які протягом 180 с уникали темної камери, демонструючи сформовану довготривалу пам'ять, яку оцінювали за латентним періодом входу у темну камеру. Чим довше тварина уникала темного відсіку, тим кращим вважався рівень мнемічних процесів.

Після навчання щури експериментальної групи (Експ, $n = 6$) піддавалися трикратному впливу вибухової хвилі з надлишковим тиском $31,6 \pm 4,8$ кПа. Латентний час входу у темну камеру реєстрували на 1-у, 3-ю, 7-у, 14-у, 21-у та 28-у добу посттравматичного періоду.

2.5.2 Дослідження просторової пам'яті у лабіринті Барнса

Просторову пам'ять оцінювали за допомогою лабіринту Барнса. Цей поведінковий тест базується на здатності щура орієнтуватися у просторі й знаходити безпечне укриття, уникаючи відкритого простору. Установка являла собою арену діаметром 122 см із чорного пластику, встановлену на висоті 100 см над підлогою. По периметру арени на рівних відстанях одна від одної та від центра розташовували 20 отворів діаметром 10,5 см. Один з отворів - безпечна камера для втечі, решта - неглибокі фальшиві нори. У центрі знаходилася стартова камера, яку можна було прибрати для початку тесту (рис 2.3).



Рис. 2.3 - Лабіринт Барнса.

Перед основним дослідженням проводили п'ятиденне навчання для всіх груп тварин. Після цього відбирали лише щурів, що знаходили укриття протягом 5 хвилин [157]. У випробуваннях кожен тварину поміщали в безпечну камеру на 2 хвилини.

Потім переміщали в стартову камеру в центрі арени й негайно видаляли її, залишаючи щура на відкритій поверхні. Реєстрували латентний час (ЛЧ) входу у безпечну камеру, кількість помилкових заходів у фальшиві нори та траєкторію переміщення. Після кожного щура арену обробляли 70 % етанолом для усунення запахів слідів.

Після навчання тварин експериментальної групи (Експ, $n = 6$) піддавали триразовому впливу вибухової хвилі з інтервалом 2 хвилини (надлишковий тиск $31,6 \pm 4,8$ кПа), контрольну групу (Контр, $n = 6$) наркотизували та фіксували без вибухового впливу, інтактну групу (Інт, $n = 6$) не піддавали жодним процедурам. Дослідження проводили на 1-у, 3-ю, 7-у, 14-у, 21-у та 28-у добу посттравматичного періоду.

2.6 Біохімічні дослідження

Для експерименту використали 42 безпородних самців білих щурів масою 225-275 г, випадково розділених на Контр (n=6) та Експ (n=36) групи.

Після триразового впливу повітряної ВХ у щурів Експ групи у визначені терміни посттравматичного періоду (1, 3, 7, 14, 21 та 28 доба) проводили декапітацію та забір крові. У тварин Контр групи кров відбирали після наркотизації галотаном. Отримані зразки поміщали у вакуумні пробірки з антикоагулянтом К3ЕDТА (16,2 мг, VACUTEST KІMA, Італія), після чого центрифугували та відділяли плазму.

Визначення концентрації нейротрофічного фактора BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) здійснювали з використанням комерційного сендвіч-набору для імуноферментного аналізу ELISA (FineTest®, Catalogue № ER0008) згідно з протоколом виробника. Методика ґрунтується на технології сендвіч-зв'язаного імуноферментного аналізу, що передбачає застосування 96-лункового планшета з попередньо іммобілізованими антитілами проти BDNF. Зразки збідненої тромбоцитами EDTA-плазми вносили у кількості 50 мкл після попереднього розведення у співвідношенні 1:2 буфером, наданим у наборі. Калібрувальні стандарти готували згідно з інструкцією. Кожен зразок аналізували у двох паралельних повтореннях. У лунки планшета додавали дослідні зразки і стандарти для калібрування, після чого додавали кон'юговані з біотином антитіла до BDNF. Після інкубації планшет тричі промивали промивним буфером для видалення незв'язаних кон'югатів.

Для виявлення комплексу антиген-антитіло до лунок додавали кон'югований із пероксидазою хрому стрептавідин (HRP-SABC). Після п'ятиразового промивання додавали субстрат ТМВ (3,3',5,5'-тетраметилбензидин гідрохлорид). ТМВ під дією HRP протягом 20 хв піддавався ферментативному окисненню з утворенням синього продукту реакції. Додавання стоп-розчину викликало зміну кольору на жовтий. Оптичну густина (OD) вимірювали при довжині хвилі 450 нм за допомогою

мікропланшетного рідера Thermo Scientific™ Multiskan™ FC. Концентрацію BDNF у зразках визначали за калібрувальною кривою, побудованою на основі OD стандартних розчинів. Дані корегували за допомогою програми Curve Expert 1.4 на веб-сайті FineTest. Межа чутливості тест-системи становила 18,75 пг/мл, а рівні BDNF в крові виражали у пг/мл.

2.7 Морфологічне дослідження

Дослідження проведено на 40 самцях щурів, випадково поділених на контрольну (n=5) та експериментальну групи (n=35). Експериментальна група щурів була розподілена по 5 тварин на кожен термін спостереження: 30 хвилин, 1-а, 3-я, 7-а, 14-а, 21-а та 28-а доба, для простеження динаміки морфологічних змін. Евтаназію здійснювали декапітацією під галотановим наркозом у визначені терміни після моделювання пВІНТ. Після цього мозок обережно вилучали.

Після вилучення головного мозку відділяли гіпокамп і мозочок, які фіксували в 10 % нейтральному формаліні (рН 7,4) протягом щонайменше 24 годин при кімнатній температурі [146, 147]. Далі матеріал проводили за стандартною гістологічною схемою: дегідратація у висхідних концентраціях спиртів (ізопропанол 70 %, 80 %, 95 %, та у трьох змінах 100 % протягом 90 хв на кожну зміну), просвітлення у ксилолі та інфільтрація парафіном (у 2 зміни по 120 хв на кожну зміну). З отриманих блоків за допомогою мікротому Thermo HM 355S (Thermo Scientific, Німеччина) виготовляли серійні зрізи товщиною 3-5 мкм, які забарвлювали гематоксиліном та еозином згідно з загальноприйнятою методикою [147, 148].

Дослідження гістопрепаратів проводили за допомогою мікроскопа Primo Star (Carl Zeiss, Німеччина) при збільшеннях $\times 100$ (гіпокамп, scale bar = 100 μm) та $\times 200$ (мозочок, scale bar = 50 μm). Отримані гістопрепарати порівнювали з відповідними ділянками головного мозку щурів Контр групи.

2.8 Статистичні методи дослідження

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася за допомогою персонального комп'ютера з використанням ліцензійного пакета програм статистичного аналізу R (версія 4.4.0) (R Core Team (2024). *_R: A Language and Environment for Statistical Computing_*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>) та Microsoft Excel (<https://www.microsoft.com/microsoft-365/free-office-online-for-the-web>).

Нормальність розподілу кількісних ознак перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлка, однорідність дисперсій - за критерієм Левіна.

У випадках відповідності розподілу нормальному закону використовували параметричні методи: обчислювали середнє арифметичне (M), стандартне відхилення (SD). Для порівняння показників між незалежними групами застосовували t-критерій Стюдента для незалежних вибірок. Аналіз достовірності внутрішньогрупових змін проводили за критерієм Стюдента для залежних вибірок (t), а для множинних порівнянь - за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (One-Way ANOVA) з подальшим порівнянням парних вибірок за критерієм Тьюкі (Tukey HSD).

За відсутності нормального розподілу або неоднорідності дисперсій застосовували непараметричні методи: дані представляли як медіану (Me) та міжквартильний розмах (Me [25-й; 75-й перцентилі]). Для порівняння незалежних вибірок використовували U-критерій Манна-Уїтні та критерій Краскела-Уоліса з апостеріорним тестом Данна. Для аналізу динаміки змін у пов'язаних вибірках застосовували критерій Вілкоксона та ранговий дисперсійний аналіз Фрідмана.

Для аналізу залежностей між параметрами обчислювали коефіцієнти кореляції Спірмена (r_s) (для непараметричних даних) або Пірсона (r) (для параметричних даних).

У всіх видах статистичного аналізу відмінності вважали статистично значущими при рівні $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ДИНАМІКА ЗМІН ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ ПІСЛЯ ПОВТОРЮВАНОЇ ВИБУХО-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОТРАВМИ

Даний розділ присвячений аналізу поведінкових характеристик щурів у динаміці після відтворення пВІНТ. Для цього було використано класичні методики «Відкрите поле» та «Піднесений хрестоподібний лабіринт», які дозволяють оцінити стан орієнтовно-дослідницької активності, тривожності, захисно-оборонних та адаптивних реакцій тварин.

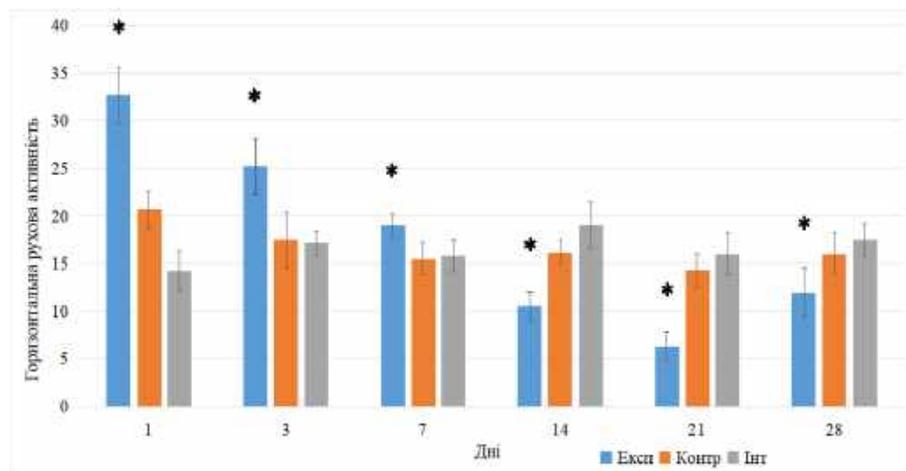
Статистичний аналіз проводили за принципом попарних порівнянь між Експ, Контр та Інт групами. Додатково було здійснено оцінку внутрішньогрупової динаміки з урахуванням змін на різних часових етапах спостереження (1-а, 3-я, 7-а, 14-а, 21-а та 28-а доба після впливу ВХ). При цьому застосовувались як параметричні, так і непараметричні методи статистики.

3.1 Динаміка поведінкової активності щурів в тесті «Відкрите поле» після повторюваної вибухо-індукованої нейротравми

Значні ефекти пВІНТ на дослідницьку діяльність щурів у горизонтальній площині були добре помітними при оцінці горизонтальної рухової активності у тесті «Відкрите поле», яку визначали за кількістю перетнутих квадратів протягом 3 хвилин спостереження.

Статистичний аналіз із застосуванням U-критерію Манна-Уїтні виявив наявність достовірних відмінностей між групами у гострому періоді (1-7-а доба, $p < 0,01$) та у ранньому посттравматичному періоді (14-28-а доба, $p < 0,01$). Водночас, при попарному порівнянні показників Контр та Інт груп достовірних відмінностей не зафіксовано ($p > 0,05$), що свідчить про мінімальний вплив галотанового наркозу та фіксації.

У всіх групах реєструвалась поступова тенденція до зниження ГРА, що відображає процес адаптації до нового середовища. Проте у щурів Експ групи зміни мали виражений фазовий характер. Так, середній показник ГРА у тварин після пВІНТ достовірно зростав у 1-у, 3-ю та 7-у добу, перевищуючи відповідні значення Контр групи на 58% ($p<0,01$), 44% ($p<0,01$) та 23% ($p<0,01$), а Інт - на 130% ($p<0,01$), 47% ($p<0,01$) та 20% ($p<0,01$). У подальшому відзначалося різке зниження ГРА у Експ щурів: на 14-у добу ГРА Експ щурів була меншою за показники Інт тварин на 45% ($p<0,01$), на 21-у - на 61% ($p<0,01$), а на 28-у - на 31% ($p<0,01$). Подібна динаміка простежувалась і при порівнянні з Контр групою: на 35% ($p<0,01$), 56% ($p<0,01$) та 25% ($p<0,05$) менше за Контр на 14-у, 21-у і 28-у добу відповідно (рис. 3.1).



Примітки: Вертикальна шкала - кількість квадратів, що повністю перетинали щури протягом тестування (3 хв); * - $p<0,01$.

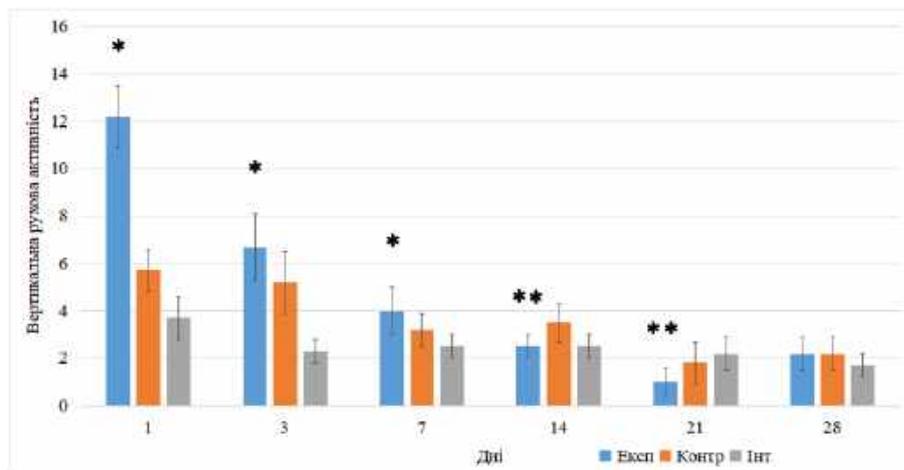
Рис. 3.1 - Динаміка середніх показників (М, SD) горизонтальної рухової активності щурів різних груп у тесті «Відкрите поле».

Порівняння показників ГРА між трьома групами із застосуванням дисперсійного аналізу ANOVA (F-критерій) та критерію Тьюкі показало наявність статистично значущих відмінностей між Експ групою та Контр й Інт у 1-у добу ($F=75,1$, $p<0,0001$), 3-ю добу ($F=15,7$, $p<0,001$), 7-у добу ($F=7,6$, $p<0,05$), 14-у добу ($F=28,9$, $p<0,001$), 21-у добу ($F=41$, $p<0,0001$) і у 28-у добу ($F=8,7$, $p<0,05$). Відмінності між Контр та Інт групою спостерігались лише у 1-

у добу ($p < 0,01$), що можна пояснити впливом галотану. У всі інші терміни відмінності між Контр та Інт групами були відсутні ($p > 0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що підвищення ГРА у перші дні після травми були реакцією гіперзбудливості та активації орієнтовно-дослідницької поведінки. Натомість подальше пригнічення цього показника (14-28-а доба) вказує на розвиток стану дезадаптації та зниження дослідницького інтересу, що узгоджується з проявами тривожної та депресивної поведінки у тварин в динаміці пВІНТ.

Подальший аналіз орієнтовно-дослідницької діяльності показав суттєвий вплив пВІНТ на ВРА щурів Експ групи. У гострому періоді після травми спостерігалось достовірне підвищення ВРА: на 230% ($p < 0,01$) у 1-у добу, на 191% ($p < 0,01$) у 3-ю добу та на 60% ($p < 0,01$) у 7-у добу у порівнянні з Інт тваринами. У зіставленні з Контр групою показник був підвищеним на 114% ($p < 0,01$) у 1-у добу (рис. 3.2).



Примітки: Вертикальна шкала - кількість повних підйомів на задні кінцівки протягом тестування (3 хв); * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,05$.

Рис. 3.2 - Динаміка середніх показників (М, SD) вертикальної рухової активності щурів різних груп у тесті «Відкрите поле».

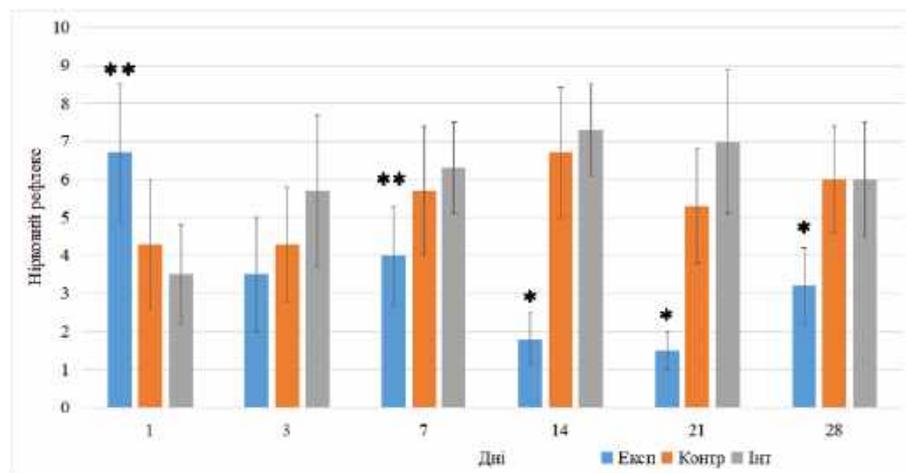
В ранньому посттравматичному періоді, відзначалося поступове пригнічення ВРА в Експ щурів. Так, на 14-у добу показник був нижчим на 29%

($p < 0,05$) у порівнянні з контролем, а на 21-шу добу - на 44% ($p < 0,05$) у порівнянні з Інт групою. На 28-у добу ВРА залишалася зниженою в обох групах порівняння, хоча статистично значущої різниці вже не зафіксовано ($p > 0,05$).

Надалі, у ранньому посттравматичному періоді (14-21-а доба), спостерігалася достовірне зниження ВРА, що вказує на пригнічення орієнтовно-дослідницьких реакцій, втрату адаптивних можливостей та формування депресивноподібної поведінки.

Кількість обстежених нірок у тесті «Відкрите поле» є важливим індикатором тривожності та адаптивної поведінки щурів у новому середовищі [158]. Зміни цього показника дозволяють оцінити рівень страху та прагнення до уникання потенційної небезпеки.

Аналіз отриманих результатів показав, що у щурів експериментальної групи, спостерігалася фазова динаміка змін цього показника (рис. 3.3).



Примітки: Вертикальна шкала - кількість обстежень отворів у підлозі манежу протягом тестування (3 хв). * - $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$.

Рис. 3.3 - Динаміка середніх показників (M, SD) кількості досліджених нірок щурами різних груп у тесті «Відкрите поле».

У гострому періоді (1-а доба) кількість заглядань у нірки (рис. 3.3) була достовірно вищою (на 91%, $p < 0,01$) у порівнянні з інтактними тваринами, що може свідчити про підвищену тривожність і прагнення сховатися [159].

В ранньому посттравматичному періоді відзначалося стійке зниження кількості обстежених нірок. Зокрема, у порівнянні з інтактною групою, показник зменшувався на 75% ($p < 0,01$) на 14-у добу, на 79% ($p < 0,01$) на 21-у добу та на 47% ($p < 0,01$) на 28-у добу. Подібна динаміка фіксувалася і при зіставленні з контрольною групою: на 14-у добу зниження становило 73% ($p < 0,01$), на 21-у - 72% ($p < 0,01$), а на 28-у - 47% ($p < 0,01$).

Порівняння показників кількості обстежених нірок між трьома групами із застосуванням дисперсійного аналізу ANOVA (F-критерій) та критерію Тьюкі показало наявність статистично значущих відмінностей між Експ та Інт групою у 1-у добу ($F=5,3$, $p < 0,05$); та між Експ та Контр й Інт у 14-у добу ($F=27,5$, $p < 0,0001$). Статистично значущих відмінностей між Контр та Інт групою не спостерігалось ($p > 0,05$).

Отримані дані свідчать, що у щурів після пВІНТ вже в гострому періоді проявлялася підвищена тривожність, яка згодом трансформувалася у виражене пригнічення вродженого ніркового рефлексу. Це вказує на зниження адаптивних можливостей та розвиток поведінкових порушень, подібних до депресивних станів, що узгоджується з виявленою раніше негативною динамікою ВРА та ГРА.

Грумінгова поведінка є важливим показником емоційного стану щурів та їхньої адаптації до нового середовища [160]. Виділяли два основних типи: повний грумінг, що включав послідовні «миючі» рухи (вмивання мордочки, носа, за вушками, очищення всього тіла), та неповний (абортивний) грумінг, який характеризувався переривчастістю, непослідовністю або обмеженням очищення лише окремих частин тіла [161].

У тварин Експ групи після пВІНТ відзначалась характерна динаміка змін тривалості актів повного грумінгу у тесті «Відкрите поле» (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Тривалість (сек) актив повного грумінгу щурів у тесті
«Відкрите поле» (M, SD)**

Група	Доба дослідження					
	1	3	7	14	21	28
Експ (n=6)	3,3±0,5*	10,2±2*	24,3±2,4*	18,8±2,1*	24,3±2,5*	13±1,9*
Контр (n=6)	10,5±1,3	2,8±0,7	9±1,3	5±0,6	4,8±0,9	2,8±0,7
Інт (n=6)	9±1,3	3,2±0,9	8±1,3	5,3±0,7	5±0,8	3,7±0,9

Примітка: * - випадки достовірної ($p < 0,01$) різниці між групами Експ та Контр, Експ та Інт.

У щурів Експ групи після пВІНТ відзначено достовірне зниження цього показника у гострий період. Так, у 1-у добу середня тривалість актив повного грумінгу була меншою на 63% ($p < 0,01$) порівняно з Інт та на 69% ($p < 0,01$) порівняно з Контр тваринами (табл. 3.1).

Надалі, починаючи з 3-ї доби, спостерігалось значне й систематичне підвищення тривалості повного грумінгу у щурів Експ групи (табл. 3.1). Зокрема, показник зріс відносно Інт тварин на 219% ($p < 0,01$) у 3-ю добу, на 204% ($p < 0,01$) у 7-у, на 255% ($p < 0,01$) у 14-у, на 386% ($p < 0,01$) у 21-у та на 251% ($p < 0,01$) у 28-у добу. При порівнянні з Контр групою спостерігали аналогічну картину: перевищення становило 264% ($p < 0,01$) у 3-ю добу, 170% ($p < 0,01$) у 7-у, 276% ($p < 0,01$) у 14-у, 406% ($p < 0,01$) у 21-у та 364% ($p < 0,01$) у 28-у добу (табл. 3.1).

Встановлена динаміка вказує на те, що зниження грумінгової активності у гострому періоді відображало підвищення тривожності й дезадаптацію, тоді як подальше різке збільшення свідчить про розвиток підвищеної емоційності та компульсивних форм поведінки, що можуть виконувати компенсаторну функцію зниження стресу [162, 163, 164].

Тривалість неповного (абортивного) грумінгу у Експ тварин після пВІНТ була достовірно вищою за показники Контр та Інт тварин протягом майже (крім 1-ї доби) всього періоду спостереження (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Тривалість (сек) активів неповного грумінгу щурів у тесті
«Відкрите поле» (M, SD)**

Група	Доба дослідження					
	1	3	7	14	21	28
Експ (n=6)	5±0,8*	10±1,6*	9±1,2*	6,7±0,9*	8,5±1*	5,2±0,4*
Контр (n=6)	4,5±0,5	4,8±0,4	3,3±0,5	3,5±0,5	3,3±0,5	2,8±0,7
Інт (n=6)	3,3±0,5	3±0,8	3,5±1	3,2±0,7	3,7±0,9	3,5±0,5

Примітка: * - випадки достовірної ($p<0,01$) різниці, різниці між групами Експ та Контр, Експ та Інт.

У порівнянні з Інт тваринами цей показник був вищим на 233% ($p<0,01$) у 3-ю добу, на 157% ($p<0,01$) у 7-у, на 109% ($p<0,01$) у 14-у, на 130% ($p<0,01$) у 21-у та на 49% ($p<0,01$) у 28-у добу (табл. 3.2). У порівнянні з Контр тваринами цей показник був вищим на 108% ($p<0,01$) у 3-ю, 173% ($p<0,01$) у 7-у, 91% ($p<0,01$) у 14-у, 158% ($p<0,01$) у 21-у та 86% ($p<0,01$) у 28-у добу (табл. 3.2).

Якісний аналіз поведінки показав, що у тварин експериментальної групи неповний грумінг мав нав'язливий характер: щури повторно вмивали одні й ті самі ділянки, зокрема вуха та частини морди, часто перериваючи акт. Такі ознаки свідчать про виражений рівень тривожності та розвиток компульсивної поведінки [163, 164].

Таким чином, у щурів в динаміці пВІНТ грумінгова поведінка зазнала істотних якісних і кількісних змін. Зниження тривалості повного грумінгу у гострому періоді відображало підвищену тривожність, а його подальше надмірне збільшення разом із зростанням неповного грумінгу може свідчити про формування компульсивних і нав'язливих патернів поведінки як компенсаторного механізму зниження стресу [164].

Відомо, що перебування тварин у новому, незнайомому середовищі є потужним стресогенним фактором. Вегетативна реакція на стрес характеризується змінами моторики шлунково-кишкового тракту, що проявляється у кількості актів дефекації. Також стрес може призводити до активації симпато-адреналової системи, що веде до підвищення артеріального тиску і стимуляції ниркової фільтрації, а отже, може збільшуватись кількість актів уринації [150].

Тож, тест «Відкрите поле» дозволяє оцінити не лише особливості орієнтовно-дослідницької поведінки тварин, але й їхній емоційний стан та адаптаційні можливості в умовах нового середовища.

Важливими показниками цього є кількість болюсів дефекації та актів уринації, які розглядалися у динаміці протягом 28-денного посттравматичного періоду у щурів різних груп.

Проте, кількість актів дефекації та уринації у щурів Експ, Контр та Інт груп достовірно не відрізнялася ($p > 0,05$) протягом майже всього періоду спостереження. Лише на 7-й день кількість актів дефекації у Експ щурів була достовірно ($p < 0,05$) меншою за Контр групу на 59% та за Інт групу на 61% ($p < 0,05$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Кількість актів дефекації та уринації у щурів у тесті
«Відкрите поле» (М (min-max))**

Показник	Група	Доба дослідження					
		1	3	7	14	21	28
Дефекації (n)	Експ (n=6)	2,3 (1-4)	1,2 (0-3)	0,7** (0-1)	0,8 (0-2)	1,0 (0-3)	2,0 (1-3)
	Контр (n=6)	1,5 (1-2)	1,7 (1-3)	1,7 (1-3)	1,0 (0-2)	0,8 (0-2)	2,0 (1-4)
	Інт (n=6)	2,3 (2-3)	1,7 (1-3)	1,8 (1-4)	1,2 (0-2)	0,8 (0-2)	1,2 (0-2)
Уринації (n)	Експ (n=6)	0,7 (0-1)	1,0 (0-2)	0,7 (0-1)	1,2 (0-2)	0,2 (0-1)	0,8 (0-1)
	Контр (n=6)	0,8 (0-1)	0,7 (0-1)	0,8 (0-1)	0,8 (0-1)	0,7 (0-1)	0,7 (0-1)
	Інт (n=6)	0,7 (0-1)	0,8 (0-1)	0,7 (0-1)	0,7 (0-1)	0,7 (0-1)	0,7 (0-1)

Примітки: ** - випадки достовірної ($p < 0,05$) різниці між групами Експ та Контр, Експ та Інт.

Це вказує на мінімальний вплив поведінкових реакцій під впливом пВІНТ на вегетативний компонент.

3.2 Динаміка поведінкової активності щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті в динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми

Піднесений хрестоподібний лабіринт належить до стандартних методик вивчення емоційно-поведінкових реакцій гризунів у стресогенних умовах. Його інформативність ґрунтується на вродженому конфлікті між прагненням до дослідження нового середовища та інстинктивним униканням відкритих ділянок, що сприймаються як небезпечні. Завдяки цьому ПХЛ дозволяє комплексно оцінити рівень тривожності, схильність до депресивноподібних станів і здатність тварин до адаптації. Основними показниками, які ми визначали, були: тривалість перебування у світлих, темних відсіках та на перехресті; кількість заходів у світлий та темний відсіки, кількість виглядань з перехрестя, кількість звішувань; вертикальна рухова активність; загальна кількість актів грумінгу, загальна тривалість грумінгу, тривалість повного-та неповного грумінгу; кількість дефекацій та уринацій.

У межах нашого дослідження за допомогою ПХЛ було проаналізовано поведінкові особливості щурів груп Експ, Контр та Інт упродовж 28-денного посттравматичного періоду з метою виявлення динаміки тривожності та змін адаптаційних механізмів на тлі пВІНТ.

Тривалість повного грумінгу у тварин Експ групи у тесті ПХЛ демонструвала чітку тенденцію до підвищення протягом періоду спостереження (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Тривалість (сек) актів повного грумінгу щурів
у піднесеному хрестоподібному лабіринті (M, SD)**

Група	Доба дослідження					
	1	3	7	14	21	28
Експ (n=6)	31,5±6,3*	18,2±5,4 *	11,3±3,9*	16,2±3,1*	12,5±3,3**	13,5±3,2
Контр (n=6)	9±1,8	8±1,4	10,5±2	9,7±0,9	9,8±1,3	10,8±0,7
Інт (n=6)	7±1,5	7,5±1,3	8±0,6	9,5±1	9,2±0,7	10,7±0,9

Примітка: * - випадки достовірної ($p<0,01$) різниці, ** - випадки достовірної ($p<0,05$) різниці між групами Експ та Контр, Експ та Інт.

У гострому періоді після 3-кратного впливу вибухової хвилі цей показник достовірно перевищував значення Інт групи на 350% ($p<0,01$) у 1-у, на 143% ($p<0,01$) у 3-ю, на 41% ($p<0,01$) у 7-у, на 71% ($p<0,01$) у 14-у та на 36% ($p<0,05$) у 21-у добу відповідно, а у 28-удобу спостерігали лише тенденцію до збільшення.

При порівнянні з групою Контр цей показник також достовірно перевищував значення на 250% ($p<0,01$) у 1-у, на 128% ($p<0,01$) у 3-ю та на 67% ($p<0,01$) у 14-у добу відповідно.

Збільшення тривалості повного грумінгу у тварин Експ групи можна інтерпретувати як прояв підвищеної емоційності, компульсивної поведінки та посилення стресової реакції у відповідь на дію повторюваного вибухового впливу. Такий тип поведінки є характерним для станів тривожності, коли тварина використовує грумінг як компенсаторний механізм самозаспокоєння. Враховуючи результати ПХЛІ, можна припустити, що у тварин після пВІНТ спостерігалася виражена емоційна напруга, яка з часом набувала

стереотипного характеру, що віддзеркалює розвиток компульсивних компонентів поведінки [152, 158, 163, 164].

У той час як для тварин Контр та Інт груп спостерігалась поступова стабілізація показника тривалості повного грумінгу, у щурів Експ групи цей показник залишався підвищеним упродовж більшості термінів дослідження, що підтверджує тривале збереження емоційного напруження та неповну адаптацію до стресового середовища ПХЛ.

Тривалість неповного грумінгу у щурів групи Експ у тесті ПХЛ була достовірно вищою у всі терміни спостереження порівняно з тваринами груп Контр та Інт (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Тривалість (сек) актів неповного грумінгу щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті (M, SD)

Група	Доба дослідження					
	1	3	7	14	21	28
Експ (n=6)	10,5±2,6 *	10,2±2,5 *	10,8±2,7 *	12±2,2*	13,7±2,7*	8±2,4**
Контр (n=6)	3,5±0,5	3,3±0,5	3,8±0,7	3,7±0,7	4,3±1,1	4,5±0,5
Інт (n=6)	3,8±1	3,3±0,5	3,3±0,5	3,2±0,4	3,2±0,4	4,2±0,9

Примітка: * - випадки достовірної ($p < 0,01$) різниці, ** - випадки достовірної ($p < 0,05$) різниці між групами Експ та Контр, Експ та Інт.

Зокрема, у порівнянні з тваринами групи Інт цей показник перевищував значення на 176% ($p < 0,01$) у 1-у, на 209% ($p < 0,01$) у 3-ю, на 227% ($p < 0,01$) у 7-у, на 275% ($p < 0,01$) у 14-у, на 328% ($p < 0,01$) у 21-у та на 90% ($p < 0,05$) у 28-у добу відповідно (табл. 3.5).

У зіставленні з групою Контр достовірне збільшення становило 200% ($p < 0,01$) у 1-у, 209% ($p < 0,01$) у 3-ю, 184% ($p < 0,01$) у 7-у, 224% ($p < 0,01$) у 14-у, 219% ($p < 0,01$) у 21-у та 78% ($p < 0,05$) у 28-у добу (табл. 3.5).

Характер неповного грумінгу у щурів Експ групи мав виражену переривчастість і хаотичність: тварини часто обмежувалися короткими рухами, що стосувалися лише певних ділянок голови або морди, повторювали однакові дії, не завершуючи повний цикл грумінгу. Подібна поведінка свідчить про високий рівень емоційної напруги та тривожності, що зберігалася упродовж усього періоду спостереження.

Посилення тривалості неповного грумінгу у тварин Експ групи можна розглядати як ознаку порушення емоційної регуляції та формування нав'язливих, компульсивних патернів поведінки, характерних для станів гіперактивації лімбічних структур і зниження кортикального контролю [152, 158, 163, 164].

На відміну від них, у тварин Контр та Інт груп неповний грумінг спостерігався лише епізодично та мав адаптивний характер, що свідчило про нормальний рівень емоційної стабільності.

Загальна кількість актів грумінгу у щурів Експ групи у ПХЛ мала хвилеподібний характер змін протягом 28-денного посттравматичного періоду.

У порівнянні з тваринами групи Інт цей показник перевищував значення на 39% ($p < 0,05$) у 1-у, на 61% ($p < 0,01$) у 3-ю, на 52% ($p < 0,05$) у 7-у, на 60% ($p < 0,01$) у 14-у та на 87% ($p < 0,01$) у 21-у добу відповідно.

Відносно групи Контр також спостерігалася достовірне збільшення кількості актів грумінгу на 45% ($p < 0,05$) у 1-у, на 68% ($p < 0,01$) у 3-ю, на 52% ($p < 0,05$) у 7-у, на 60% ($p < 0,01$) у 14-у та на 54% ($p < 0,05$) у 21-у добу (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Загальна кількість (n) актів грумінгу щурів у піднесеному
хрестоподібному лабіринті (M, SD)**

Група	Доба дослідження					
	1	3	7	14	21	28
Експ (n=6)	3,2±0,7 **	3,7±0,7*	3,5±1**	4,0±0,8*	4,3±1,2**	3,2±1
Контр (n=6)	2,2±0,4	2,2±0,4	2,3±0,5	2,5±0,5	2,8±0,7	2,8±0,7
Інт (n=6)	2,3±0,5	2,3±0,5	2,3±0,5	2,5±0,5	2,3±0,5	2,7±0,7

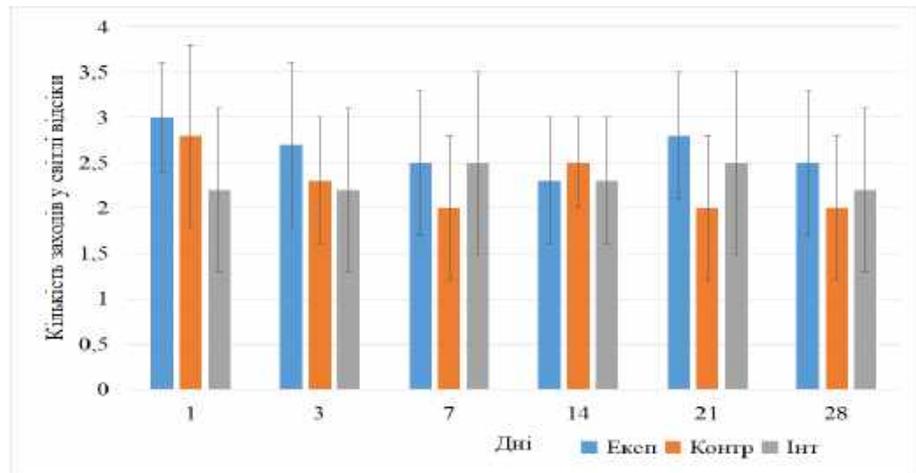
Примітка: * - випадки достовірної ($p < 0,01$) різниці, ** - випадки достовірної ($p < 0,05$) різниці між групами Експ та Контр, Експ та Інт.

На 28-у добу загальна кількість актів грумінгу в Експ групі зменшувалася, однак залишалась вищою порівняно з Контр (на 14%, $p > 0,05$) та Інт (на 18%, $p > 0,05$) групами. Показники у тварин Контр та Інт груп протягом усього періоду залишалися відносно стабільними без достовірних відмінностей між ними ($p > 0,05$).

Отримані результати свідчать, що збільшення кількості актів грумінгу у щурів Експ групи у період з 1-ї по 21-у добу може бути проявом підвищеної тривожності, психоемоційного напруження та елементів компульсивної поведінки, характерних для посттравматичних станів. Подальше зниження цього показника на 28-у добу може свідчити про виснаження адаптаційних можливостей ЦНС і розвиток поведінкових проявів, подібних до емоційної пригніченості.

Аналіз кількості заходів у світлі відсіки ПХЛ показав хвилеподібну динаміку у щурів Експ групи впродовж 28-добового посттравматичного періоду. У 1-у добу пВІНТ спостерігалася тенденція до збільшення кількості заходів у світлі зони: на 36% ($p > 0,05$) у порівнянні з групою Інт та на 7% ($p > 0,05$) відносно групи Контр. Таке початкове підвищення може свідчити про

реакцію гіперактивності та дезорієнтації тварин у новому середовищі (рис. 3.4).



Примітки: Вертикальна шкала - кількість заходів у світлі відсіки ПХЛ (3 хв).

Рис. 3.4 - Динаміка середніх показників (M, SD) кількості заходів у світлі відсіки у піднесеному хрестоподібному лабіринті.

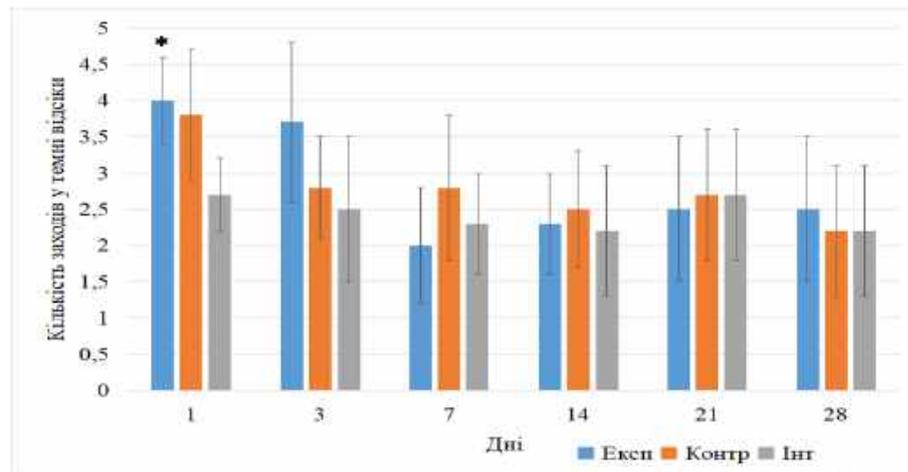
На 3-ю добу, попри незначне зменшення показника на 10% порівняно з попереднім днем, він залишався достовірно вищим за рівень групи Інт на 23% ($p < 0,05$) і групи Контр на 17% ($p < 0,05$), що може свідчити про підвищену орієнтовну поведінку на тлі тривоги. На 7-у добу кількість заходів знизилася ще на 7% відносно попереднього терміну, що збігалось з періодом зростання тривожності після серії повторних впливів вибухової хвилі.

У 14-у добу показник знизився до рівня нижчого, ніж у груп порівняння - на 8% ($p > 0,05$) відносно Інт і на 9% ($p > 0,05$) відносно Контр, що підтверджувало формування стійкої тривожної поведінки та пригнічення дослідницької активності у цей період.

Надалі, у 21-у добу, відмічалось повторне підвищення активності - кількість заходів у світлі відсіки перевищувала рівень групи Контр на 40% ($p < 0,05$) і групи Інт на 12% ($p > 0,05$). У 28-у добу спостерігалось збереження помірно підвищених значень (на 25% вище за Контр та на 14% вище за Інт, $p > 0,05$), що вказувало на часткове відновлення адаптивних реакцій.

Отже, отримані результати демонструють, що у тварин Експ групи після пВІНТ спостерігались коливальні зміни орієнтовно-дослідницької поведінки, характерні для станів емоційної нестабільності. Початкове підвищення кількості заходів у світлі відсіки може вказувати на реакцію гіперзбудливості, тоді як подальше зниження - на пригнічення адаптаційних механізмів [152, 165]. Відновлення цього показника у 21-28-у добу свідчить про поступове зниження тривожності та часткову нормалізацію поведінкових реакцій, що, ймовірно, пов'язано з компенсаторними процесами у центральній нервовій системі.

Наступний показник - кількість заходів у темні відсіки ПХЛ у тварин Експ групи мала виражену динаміку, що відображала зміни тривожності та емоційного стану протягом посттравматичного періоду (рис. 3.5).



Примітки: Вертикальна шкала - кількість заходів у темні відсіки ПХЛ (3 хв). * - $p < 0,01$.

Рис. 3.5 - Динаміка середніх показників (M, SD) кількості заходів у темні відсіки у піднесеному хрестоподібному лабіринті.

У 1-у добу пВІНТ кількість заходів у темні відсіки у щурів Експ групи була достовірно більшою на 48% ($p < 0,01$) лише у порівнянні з групою Інт, тоді як відносно групи Контр спостерігалася лише тенденція до зростання на 5%

($p > 0,05$). Це свідчить про гостру короточасну реакцію на стрес одразу після травми.

У подальшому, протягом усього періоду спостереження, зміни цього показника не досягали рівня статистичної значущості. Так, на 3-ю добу зберігалася тенденція до підвищення показника відносно групи Інт на 48% ($p > 0,05$) та групи Контр на 32% ($p > 0,05$).

На 7-у добу вектор змін змінився на протилежний: відмічалася тенденція до зниження кількості заходів у темні відсіки на 29% ($p > 0,05$) відносно групи Контр та на 13% ($p > 0,05$) відносно групи Інт.

У віддалені терміни показник коливався в межах похибки: на 14-у добу він був нижчим за рівень Контр на 8% ($p > 0,05$) і Інт на 5% ($p > 0,05$); на 21-у добу перевищував Контр на 25% ($p > 0,05$) та Інт на 7% ($p > 0,05$); а на 28-у добу знову знижувався на 14% ($p > 0,05$) відносно обох груп порівняння.

Таким чином, динаміка кількості заходів у темні відсіки у щурів Експ групи характеризувалася початковим різким підвищенням активності уникнення, яке надалі змінювалось пригніченням захисної реакції упродовж 7-14-ї діб.

Це може свідчити про зміни у роботі лімбічних структур, відповідальних за регуляцію тривожності. Незначне підвищення цього показника у 21-28-у добу ймовірно пов'язане з частковим відновленням адаптивних механізмів у динаміці пВІНТ [152, 165].

Тривалість перебування щурів Експ групи у світлих відсіках ПХЛ достовірно зростала упродовж більшості термінів спостереження, що свідчить про зміну емоційного стану тварин з пВІНТ.

У 1-у добу після травми тварини Експ групи проводили у світлих відсіках на 422% ($p < 0,01$) більше часу порівняно з групою Інт та на 119% ($p < 0,01$) більше порівняно з групою Контр.

Така реакція може віддзеркалювати гіперактивність і дезорієнтацію щурів у новому середовищі, що є типовою ознакою гострої стресової відповіді після впливу вибухової хвилі (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Тривалість перебування щурів у світлих відсіках піднесеного
хрестоподібного лабіринту (M, SD)**

Група	Доба дослідження					
	1	3	7	14	21	28
Експ (n=6)	19,3±5,5 *	18,3±6,7 *	6,7±1,5*	14,7±3,3*	25,7±4,8 *	11±2*
Контр (n=6)	8,8±2,7	5,2±1,3	3,3±0,9	8,5±1,7	2,7±0,7	2,8±0,9
Інт (n=6)	3,7±0,5	6,7±1,5	6,2±2,1	4,7±0,9	4±1,1	5±1

Примітка: * - випадки достовірної ($p<0,01$) різниці, ** - випадки достовірної ($p<0,05$) різниці між групами Експ та Контр, Експ та Інт.

На 3-ю добу тривалість перебування у світлих відсіках залишалася підвищеною - на 173% ($p<0,01$) відносно групи Інт та на 252% ($p<0,01$) відносно групи Контр, що вказує на збереження емоційної напруги та тривожності, характерної для гострого періоду після травми.

У 7-у добу достовірна відмінність спостерігалась лише між Експ та Контр групою, а саме збільшення показника на 100% ($p<0,01$).

На 14-у добу показник групи Експ знову зростав, перевищуючи значення групи Інт на 213% ($p<0,01$) та групи Контр на 73% ($p<0,01$), що є ознакою емоційного напруження та підвищеної збудливості тварин.

У 21-у добу різниця досягала максимальних значень - тривалість перебування у світлих відсіках була на 543% ($p<0,01$) більшою за показники групи Інт та на 852% ($p<0,01$) більшою за показники групи Контр. Це вказує на зниження захисної поведінки, ймовірно пов'язане з порушенням регуляції страху та тривоги у лімбічних структурах мозку.

До 28-ї доби показник залишався підвищеним - на 120% ($p<0,01$) відносно групи Інт та на 293% ($p<0,01$) відносно групи Контр, що свідчить про недостатнє відновлення емоційного контролю та стійку дезадаптацію. Загалом, динаміка тривалості перебування у світлих відсіках ПХЛ у щурів Експ групи вказує на початкову гіперреактивність, подальшу фазу емоційної

нестабільності (7-14-а доба) та пізню дезінгібіцію поведінки, що може бути наслідком дисфункції лімбічних структур і зниження тривожного контролю після пВІНТ [152, 165].

Тривалість перебування щурів Експ групи у темних відсіках ПХЛ демонструвала чітку тенденцію до зниження протягом посттравматичного періоду, що свідчить про порушення природної оборонної поведінки та зменшення рівня обережності після впливу вибухової хвилі (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Тривалість перебування щурів у темних відсіках піднесеного хрестоподібного лабіринту (M, SD)

Група	Доба дослідження					
	1	3	7	14	21	28
Експ (n=6)	146,5±9,7*	151±7,1*	165,5±3,3**	146,7±5,8*	139,7±4,3*	154,7±5*
Контр (n=6)	157±4,8	168,7±2,2	170±2,4	165,2±2	173,2±1	171,7±1,8
Інт (n=6)	170,7±1,9	167,5±2,4	165,8±2,3	168,8±2	170,7±0,9	169,5±1,6

Примітка: * - випадки достовірної ($p < 0,01$) різниці, ** - випадки достовірної ($p < 0,05$) різниці між групами Експ та Контр, Експ та Інт.

У 1-у добу після травми тривалість перебування тварин Експ групи у темних відсіках була на 14% ($p < 0,01$) меншою порівняно з групою Інт та на 7% ($p < 0,05$) меншою порівняно з групою Контр.

На 3-ю добу цей показник залишався зниженим - на 10% ($p < 0,01$) відносно групи Інт та на 10% ($p < 0,01$) відносно групи Контр. Це свідчить про зниження інстинктивного прагнення до безпечних, закритих зон, що зазвичай притаманне здоровим тваринам.

У 7-у добу достовірна відмінність спостерігалась лише між Експ та Контр групою, де показник був меншим на 3% ($p < 0,05$).

На 14-у добу відзначено подальше скорочення цього показника - на 13% ($p < 0,01$) відносно групи Інт та на 11% ($p < 0,01$) відносно групи Контр, що можна інтерпретувати як поглиблення емоційної дезорганізації та зниження тривожного контролю.

У 21-у добу тривалість перебування у темних відсіках досягала мінімальних значень, будучи на 18% ($p < 0,01$) меншою за показники групи Інт та на 19% ($p < 0,01$) меншою за показники групи Контр. Це вказує на значне ослаблення оборонної реакції та порушення природної поведінкової стратегії уникнення небезпеки.

До 28-ї доби показник залишався зниженим - на 9% ($p < 0,01$) порівняно з групою Інт та на 10% ($p < 0,01$) порівняно з групою Контр, хоча почала проявлятися тенденція до нормалізації, що може свідчити про часткове відновлення адаптаційних механізмів. Таким чином, зменшення тривалості перебування у темних відсіках у щурів Експ групи свідчить про втрату природного інстинкту самозбереження та порушення функціонування системи «страху», зокрема а тлі пВІНТ [152, 165].

Тривалість перебування щурів Експ групи на перехресті ПХЛ демонструвала виражені коливання протягом усього посттравматичного періоду (табл. 3.9).

У 1-у добу цей показник був достовірно вищим на 149% ($p < 0,05$) порівняно з групою Інт.

На 3-ю добу тривалість перебування тварин Експ групи на перехресті також залишалась достовірно підвищеною: на 84% ($p < 0,05$) порівняно з групою Інт та на 73% ($p < 0,05$) порівняно з групою Контр.

На 7-у добу відзначалася тенденція до зниження показника на 3% ($p > 0,05$) відносно групи Інт, хоча він залишався вищим за рівень групи Контр на 16% ($p > 0,05$).

Таблиця 3.9

**Тривалість перебування щурів на перехресті піднесеного
хрестоподібного лабіринту (M, SD)**

Група	Доба дослідження					
	1	3	7	14	21	28
Експ (n=6)	14,2±5,9 **	10,7±3,4 **	7,8±2,1	18,7±3,5*	14,7±1,5 *	14,3±3*
Контр (n=6)	14,2±2,7	6,2±1,9	6,7±1,9	6,3±1,6	4,2±1,3	5,5±1,7
Інт (n=6)	5,7±1,5	5,8±1,8	8±2,3	6,5±1,9	5,3±1,5	5,5±1,1

Примітка: * - випадки достовірної ($p < 0,01$) різниці, ** - випадки достовірної ($p < 0,05$) різниці між групами Експ та Контр, Експ та Інт.

У подальшому, з 14-ї доби, спостерігалось достовірне збільшення тривалості перебування на перехресті у щурів Експ групи: на 188% ($p < 0,01$) відносно групи Інт та на 197% ($p < 0,01$) відносно групи Контр.

На 21-у добу цей показник залишався підвищеним - на 177% ($p < 0,01$) відносно групи Інт та на 250% ($p < 0,01$) відносно групи Контр.

У 28-у добу також фіксувалось достовірне збільшення тривалості перебування на перехресті на 160% ($p < 0,01$) у порівнянні як з групою Контр, так і з групою Інт.

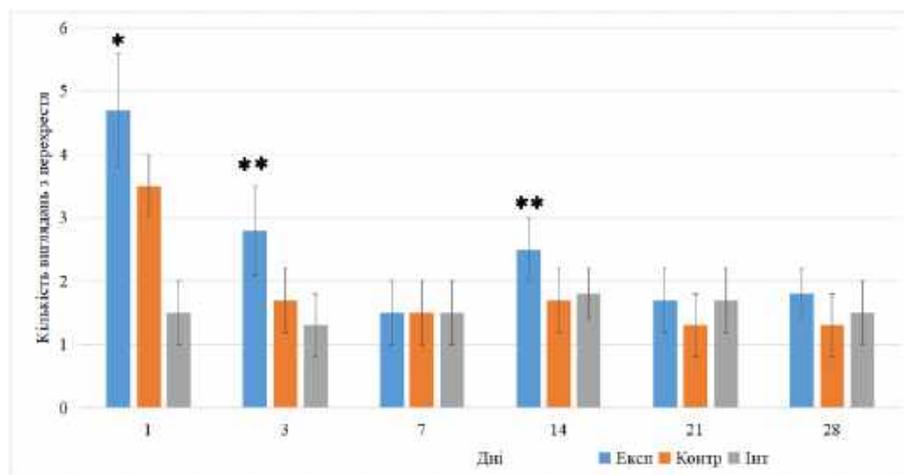
Таким чином, тривалість перебування щурів з пВІНТ на перехресті ПХЛ вказує на порушення адаптаційних механізмів у тварин після пВІНТ. Також, ці особливості поведінки можуть частково відповідати феномену реакції “замри” - тимчасовому пригніченню орієнтовної й моторної активності як наслідку надмірного травматичного навантаження.

У нашому дослідженні також враховано кількість виглядань за межі перехрестя - поведінковий акт, коли тварина, залишаючись на центральній площі лабіринту, здійснює сканування навколишнього простору без руху до

жодного з рукавів. Цей параметр інтерпретується як форма оцінки ризику, тобто тварина демонструє орієнтовно-дослідницьку активність, але не переходить до активно-рухової поведінки, що вказує на підвищену настороженість і конфлікт «дослідження-уникнення» [159].

Кількість виглядань з перехрестя (ВП) у щурів Експ групи у тесті ПХЛ була достовірно більшою у 1-у добу: на 213% ($p<0.01$) порівняно з групою Інт та на 34% ($p<0.05$) порівняно з групою Контр.

На 3-ю добу цей показник залишався підвищеним - на 115% ($p<0.05$) відносно групи Інт та на 65% ($p<0.05$) відносно групи Контр (рис. 3.6).



Примітки: Вертикальна шкала - кількість виглядань з перехрестя ПХЛ (3 хв); * - $p<0,01$; ** - $p<0,05$.

Рис. 3.6 Динаміка середніх показників (M, SD) кількості виглядань з перехрестя піднесеного хрестоподібного лабіринту.

На 14-у добу кількість виглядань у Експ тварин достовірно перевищувала рівень групи Контр на 47% ($p<0.05$), тоді як у порівнянні з групою Інт спостерігалася лише тенденція до збільшення на 39% ($p>0.05$). Це може відобразити нестійкість орієнтовної поведінки у цей період.

У віддалені терміни (на 21-шу та 28-му добу) кількість виглядань у Експ щурів залишалася на 31-38% більшою, ніж у групі Контр, проте ці відмінності мали характер тенденції ($p>0.05$).

Отримані результати свідчать, що у щурів Експ групи на 1-у добу посттравматичного періоду кількість виглядань була значно вищою за групи Контр та Інт (рис. 3.6), що віддзеркалює фазу початкової гіперзбудливості та орієнтовної дисрегуляції [166]. Надалі - із 7-ї по 28-у добу - показник демонстрував тенденцію до зниження, наближуючись до рівня Контр та Інт, що вказує на розвиток фази пригнічення орієнтовної поведінки.

У поєднанні з динамікою тривалості перебування на перехресті (яка показала значне підвищення у Експ групі) це дає підстави думати, що щури з пВІНТ демонструють порушену адаптацію: спочатку активацію орієнтовно-дослідницької поведінки, а потім зсув у бік ризикованої поведінки або реакції «замри» [167].

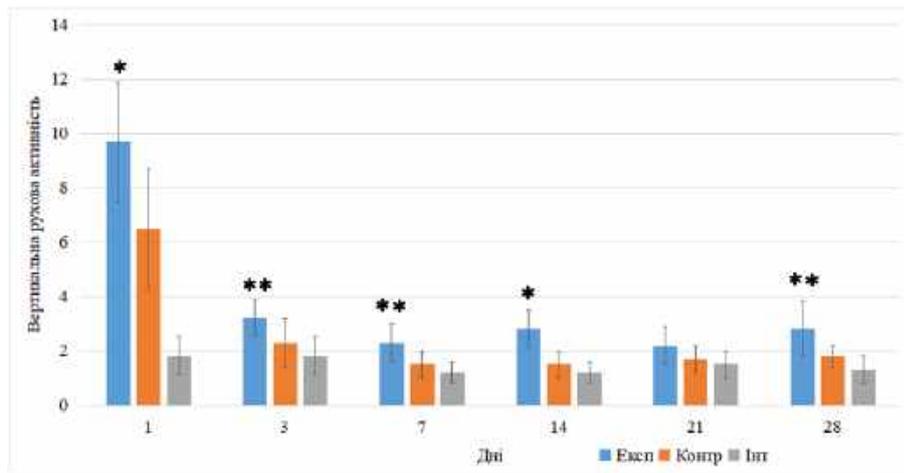
Таким чином, значне збільшення тривалості перебування на перехресті, у поєднанні з підвищеною кількістю виглядань, може відображати період, коли система страху та орієнтації втратила нормальну регуляцію, і тварина демонструє своєрідну «заморожену» активність - високий рівень орієнтовної напруги, але знижену моторику переходу в дії [166, 167].

Кількість вертикальних стійок у ПХЛ є показником орієнтовно-дослідницької активності тварин, а також рівень емоційного напруження і тривожності. Зміни цього показника після впливу вибухової хвилі можуть свідчити про порушення регуляції поведінкових реакцій у новому середовищі (рис. 3.7).

У щурів Експ групи спостерігалось достовірне підвищення вертикальної рухової активності порівняно з групою Інт: на 439% ($p < 0,01$) у 1-у добу, на 78% ($p < 0,05$) у 3-ю, на 92% ($p < 0,05$) у 7-у та на 133% ($p < 0,01$) у 14-у добу.

У порівнянні з групою Контр кількість вертикальних стійок також була достовірно більшою на 49% ($p < 0,05$) у 1-у добу та на 87% ($p < 0,01$) у 14-у добу.

У всі інші терміни спостереження (3-я, 7-а) та у віддаленому періоді (21-а та 28-а доба) відмінності між групами не досягали статистичної значущості і мали характер тенденції ($p > 0,05$).



Примітки: Вертикальна шкала - кількість вертикальних стійок (3 хв); * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,05$.

Рис. 3.7 - Динаміка середніх показників (M, SD) вертикальної рухової активності у піднесеному хрестоподібному лабіринті

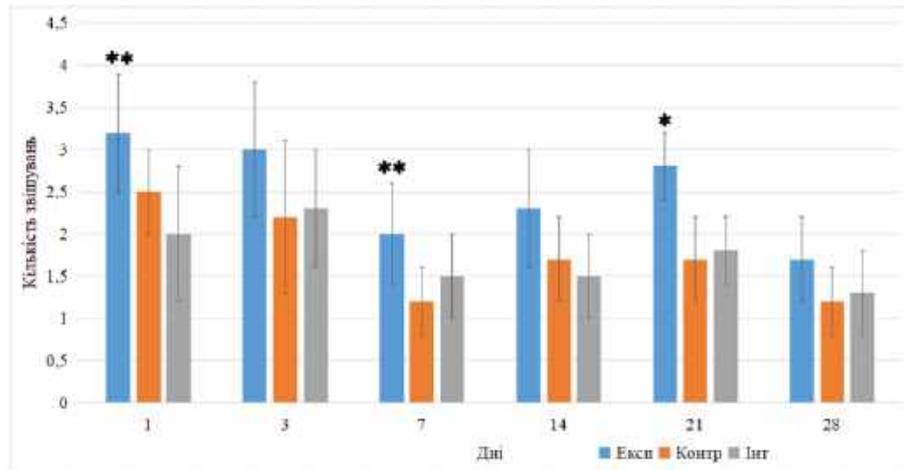
Отримані дані свідчать, що травмовані щури демонстрували підвищену орієнтовну активність у перші дні після травми, що може бути проявом гіперзбудливості ЦНС і реакцією на нове стресогенне середовище. Подальше збереження підвищених показників ВРА упродовж 14-28 діб може свідчити про стійке напруження адаптаційних механізмів, тривожність і емоційну лабільність тварин [166].

Таким чином, достовірне збільшення кількості вертикальних стійок у ПХЛ вказує на порушення емоційної регуляції, що поєднує прояви гіперактивності на ранніх етапах і підвищену тривожність у пізніші терміни посттравматичного періоду.

Кількість звішувань у світлих відсіках ПХЛ описують орієнтовно-дослідницьку активність тварин, пов'язану з оцінкою ризику та елементами поведінки обережного дослідження. Такий тип активності розглядається як прояв когнітивної настороженості, що поєднує бажання дослідити новий простір із вродженим страхом відкритого середовища [159, 166].

У щурів Експ групи кількість звішувань у 1-у добу після пВІНТ була достовірно більшою на 60% ($p < 0,05$) порівняно з групою Інт, тоді як у

порівнянні з групою Контр спостерігалася лише тенденція до зростання на 28% ($p>0,05$). На 3-ю добу показник залишався підвищеним - на 36% відносно групи Контр і на 30% відносно групи Інт, проте ці зміни мали характер тенденції ($p>0,05$) (рис. 3.8).



Примітки: Вертикальна шкала - кількість звішувань за межі лабіринту (3 хв); * - $p<0,01$; ** - $p<0,05$.

Рис. 3.8 Динаміка середніх показників (M, SD) кількості звішувань за межі піднесеного хрестоподібного лабіринту.

На 7-у добу кількість звішувань у Експ щурів достовірно перевищувала рівень групи Контр на 67% ($p<0,05$), водночас відносно групи Інт зберігалася лише тенденція до зростання на 33% ($p>0,05$).

На 14-у добу також спостерігалась тенденція до підвищення цього показника у тварин Експ групи у порівнянні з обома групами контролю ($p>0,05$).

Найбільш виразне збільшення спостерігали на 21-у добу, коли кількість звішувань у Експ тварин достовірно перевищувала показники групи Контр на 65% ($p<0,01$) та групи Інт на 56% ($p<0,01$).

У 28-у добу кількість звішувань дещо зменшилася у порівнянні з попередніми термінами, але все ще перевищувала показники груп Контр та Інт на рівні статистичної тенденції ($p>0,05$).

Загалом, підвищена кількість звіщувань у світлих відсіках у щурів Експ групи може свідчити про гіперактивацію орієнтовної реакції в ранньому та середньому посттравматичних періодах. Ця поведінка узгоджується з моделлю підвищеної настороженості та тривожності, яка формується внаслідок 3-кратного впливу вибухової хвилі на головний мозок. Подібні зміни інтерпретуються як дисбаланс між системами «страху» та «дослідження» у ЦНС, що також спостерігається при посттравматичному стресовому розладі у людини [167].

Показник кількості актів уринації у тесті ПХЛ також як і у тесті «Відкрите поле», відображає рівень емоційного напруження, пов'язаного з активацією симпатoadреналової системи у відповідь на стрес.

У щурів Експ групи кількість уринацій поступово зростала від 1-ї до 21-ї доби посттравматичного періоду (табл. 3.10).

На 14-у та 21-у добу цей показник був достовірно більшим на 47% ($p < 0,05$) і 59% ($p < 0,05$) відповідно у порівнянні з Інт групою. Загалом з 7-ї по 21-у добу виявлено тенденцію до збільшення кількості уринацій Експ групи в порівнянні з Контр та Інт ($p > 0,05$), що може відображати активацію реакції стресу, спричинену повторюваним впливом ВХ. На 28-у добу кількість уринацій у Експ щурів зменшувалась, трохи перевищуючи рівні Контр та Інт ($p > 0,05$), що може свідчити про часткову нормалізацію вегетативних реакцій.

Показник кількості актів дефекації також є маркером активації парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи і використовується для оцінки рівня тривожності у тварин.

Таблиця 3.10

**Кількість актів дефекації та уринації у щурів у піднесеному
хрестоподібному лабіринті (М (min-max))**

Показник	Група	Доба дослідження					
		1	3	7	14	21	28
Дефекації (n)	Експ (n=6)	1,5 (1-2)	0,8** (0-1)	2,5* (2-3)	1,7** (1-2)	1,7 (1-2)	1,3** (1-2)
	Контр (n=6)	1,8 (1-2)	1,7 (1-2)	1,2 (1-2)	1,2 (1-2)	0,7 (0-1)	1,5 (1-2)
	Інт (n=6)	1,3 (1-2)	1,7 (1-2)	1,3 (1-2)	1,3 (1-2)	0,7 (0-1)	1,2 (1-2)
Уринації (n)	Експ (n=6)	1,7 (1-3)	1,7 (1-2)	2,0 (1-3)	2,5** (2-3)	2,7** (2-3)	2,0 (1-3)
	Контр (n=6)	2,2 (1-3)	2,2 (1-3)	1,7 (1-2)	2,0 (1-3)	2,3 (2-3)	1,8 (1-2)
	Інт (n=6)	2,2 (2-3)	2,0 (1-3)	1,8 (1-2)	1,7 (1-2)	1,7 (1-2)	1,8 (1-2)

Примітки: * - випадки достовірної ($p < 0,01$) різниці, ** - випадки достовірної ($p < 0,05$) різниці між групами Експ та Контр, Експ та Інт.

У Експ щурів кількість дефекацій коливалася протягом посттравматичного періоду з тенденцією до підвищення у гострій фазі. На 3-ю добу виявлено достовірне зниження цього показника у Експ групі відносно Контр та Інт на 53% ($p < 0,05$), що може свідчити про гальмування вегетативної реакції внаслідок стресового перенавантаження. На 7-у добу спостерігалось

достовірне підвищення кількості актів дефекації на 108% ($p < 0,01$) порівняно з Контр та на 92% ($p < 0,01$) порівняно з Інт, що вказує на активацію вегетативних центрів у цей період.

На 14-у добу кількість дефекацій залишалася підвищеною відносно Контр (на 42%, $p < 0,05$), і демонструвала тенденцію до росту відносно Інт ($p > 0,05$). На 21-у добу також залишалась підвищеною ($p > 0,05$). Н 28-у добу показник знижувався, досягаючи значень, близьких до Контр та Інт ($p > 0,05$).

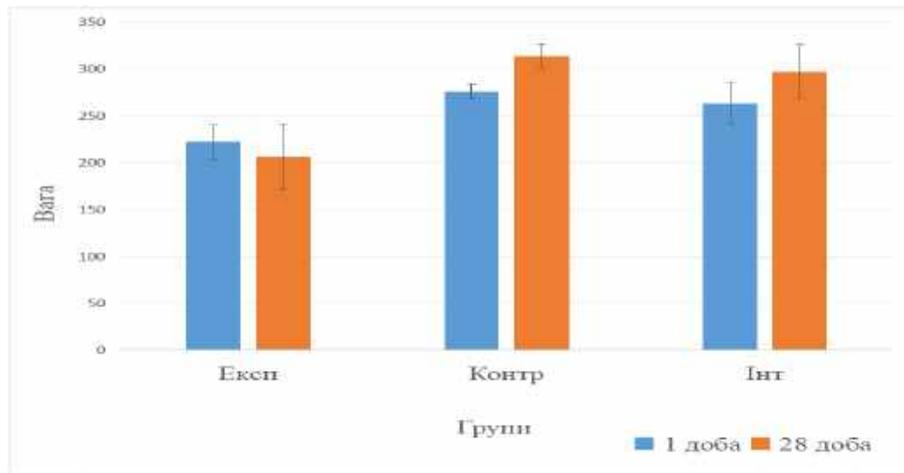
Отримані результати свідчать, що динаміка уринацій і дефекацій у щурів з пВІНТ має фазний характер: у гострому періоді (1-7-а доба) переважають коливання, зумовлені активацією стресових систем, тоді як у підгострій фазі (14-21-а доба) зберігається високий рівень вегетативної лабільності. Такі зміни можуть бути наслідком порушення регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи та вегетативного балансу, що узгоджується з попередніми даними про вегетативну дисфункцію у перебігу вибухової травми [159, 166].

Моніторинг маси тіла тварин у динаміці розглядався нами не лише як показник загального фізіологічного стану, але і як важливий маркер інтенсивності стресової реакції, що прямо корелює з поведінковими порушеннями. Відомо, що вибухова травма запускає дисрегуляцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, що призводить до метаболічних зрушень та гальмування приросту маси тіла.

Таким чином, оцінка динаміки маси тіла дозволяє виключити фізичне виснаження як єдину причину зниження рухової активності та підтверджує, що зміни, виявлені у тесті ПХЛ, мають психогенну природу, а не є наслідком виключно моторного дефіциту.

За результатами дослідження, середня маса тіла щурів Експ групи на 28-у добу після пВІНТ зменшилась на 6,9% ($p > 0,05$) відносно початкової. Натомість у щурів Контр та Інт груп маса тіла достовірно збільшилась - на 13,8% ($p < 0,01$) та 13,1% ($p < 0,05$) відповідно. Таким чином, у Експ групі спостерігалось уповільнення фізіологічного росту тварин порівняно з

контрольними, що може бути наслідком впливу стресу та нейроендокринних розладів на тлі пВІНТ (рис. 3.7).



Примітки: Вертикальна шкала - середня маса тіла тварин в грамах.

Рис. 3.9 Динаміка середніх показників (M, SD) маси тіла на початку та в кінці експерименту в піднесеному хрестоподібному лабіринті.

Зниження маси тіла в динаміці пВІНТ може бути зумовлене підвищеною активацією симпатoadреналової системи на фоні хронічного стресу, що призводить до збільшення енергетичних витрат організму. Такі зміни часто супроводжуються гіперактивацією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та викидом кортикостероїдів і катехоламінів, що веде до стимуляції ліполізу і катаболічних процесів [166].

Крім того, дослідження показують, що пВІНТ може впливати на функціональний стан щитоподібної залози, спричинюючи підвищення рівня трийодтироніну, який прискорює обмін речовин та теплопродукцію [3]. Це веде до збільшення окислення жирів і вуглеводів, а отже - до втрати маси тіла навіть за відсутності зниження споживання їжі.

Таким чином, зниження маси тіла у щурів в динаміці пВІНТ можна розглядати як прояв системної адаптаційної недостатності - наслідок тривалого стресу, нейроендокринної дисфункції та катаболічного зсуву обміну речовин.

Висновки до розділу 3

Встановлено, що поведінкові зміни у щурів після пВІНТ мали фазовий характер і залежали від терміну після травми. У гострому періоді (1-7-а доба) спостерігалася активація орієнтовно-дослідницької та рухової поведінки, що поєднувалася з проявами гіперреактивності та тривожності. У подальшому, у ранньому посттравматичному періоді (14-28-а доба) відзначалося поступове пригнічення орієнтовно-дослідницьких реакцій та наростання ознак дезадаптації. Показники контрольної групи, які віддзеркалювали вплив галотанового наркозу та фіксації, не мали систематичного довготривалого впливу на поведінку тварин, що дозволяє інтерпретувати виявлені зміни як наслідок саме повторюваного впливу ВХ.

Основні положення розділу 3 викладені в наступних наукових працях:

1. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2025). Поведінкова активність щурів в динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми. *Перспективи та інновації науки. Серія «Медицина»*, 6(52), 2154–2166. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6\(52\)-2154-2166](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6(52)-2154-2166)
2. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2023). Зміни вертикальної рухової активності щурів у тесті «Відкрите поле» у гострому та ранньому періодах повторюваної вибухо-індукованої нейротравми. In *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція* (р. 500). НФаУ.
3. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2024). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Вплив на масу тіла. In *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* (рр. 220–221). НФаУ.
4. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2024). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Вплив на кількість та загальний час грумінгу щурів

у «Піднесеному хрестоподібному лабіринті». In *Новини і перспективи медичної науки* (р. 106). ДДМУ.

5. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2024). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Вплив на вертикальну рухову активність щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті. In *XXIII читання ім. В. В. Підвисоцького* (р. 149). ОНМедУ.

6. Чабан, В. О., Колдунов, В. В., & Клопоцький, Г. А. (2024). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Вплив на тривалість перебування на перехресті щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті. In *Клінічна анатомія та патологічна фізіологія: Значущість для формування клінічного мислення майбутнього лікаря* (рр. 55–56). ОНМедУ.

РОЗДІЛ 4

ДИНАМІКА ЗМІН ПАМ'ЯТІ ЩУРІВ ПІСЛЯ ПОВТОРЮВАНОЇ ВИБУХО-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОТРАВМИ

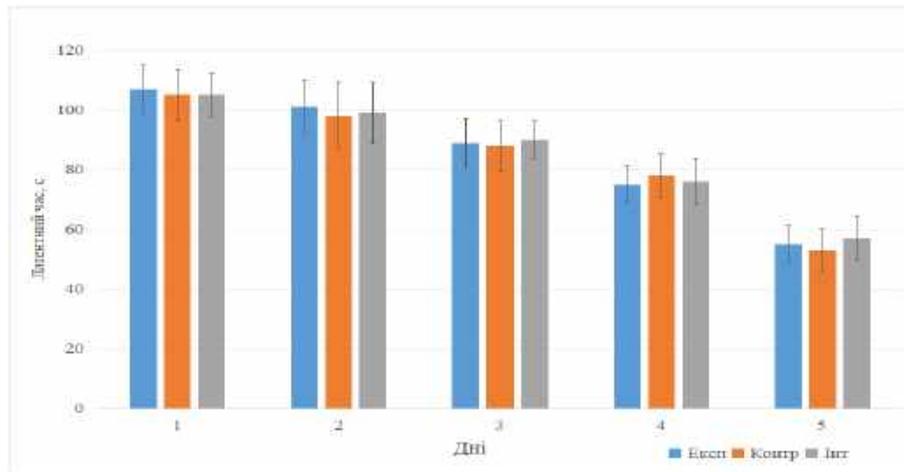
У даному розділі наведено результати експериментального дослідження процесів навчання, асоціативної та просторової пам'яті у щурів після моделювання пВІНТ, отриманих при дослідженні умовної реакції пасивного уникнення та лабіринту Барнса, які дозволяють оцінити особливості формування, збереження й відновлення пам'яті в різні періоди посттравматичного стану. Порівняльна оцінка отриманих результатів здійснювалась між Експ, Контр та Інт групами тварин із застосуванням параметричних і непараметричних статистичних методів.

Дослідження мало на меті визначити закономірності порушень когнітивних функцій в динаміці пВІНТ. З цією метою були проведені дослідження етапів погіршення асоціативної та просторової пам'яті, а також тенденцій до їх часткового відновлення у віддалені терміни після травми. Отримані результати дозволяють простежити не лише ступінь когнітивних розладів, але й можливі компенсаторно-відновні механізми, що реалізуються у центральній нервовій системі після повторюваного впливу вибухової хвилі.

4.1 Дослідження просторової пам'яті у лабіринті Барнса в динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми

Лабіринт Барнса є класичним методом оцінки просторової пам'яті та орієнтації у гризунів, що базується на їхній природній мотивації уникати відкритих освітлених просторів і знаходити безпечне укриття. Складна організація лабіринту дозволяє визначити показники короткочасної та довготривалої просторової пам'яті, орієнтації у просторі, а також рівень тривожності.

Впродовж періоду навчання спостерігалось поступове зниження ЛЧ (з 1-ї до 5-ї доби) у всіх групах: у щурів експериментальної групи - з 107 до 55 секунд (зменшення на 48,6 %, $p < 0,01$), у контрольної - з 105 до 53 секунд (зменшення на 49,5 %, $p < 0,01$), а в інтактної - з 105 до 57 секунд (зменшення на 45,7 %, $p < 0,01$) (рис. 4.1).



Примітки: Вертикальна шкала - тривалість пошуку справжнього притулку в секундах у період навчання (5 днів).

Рис. 4.1 - Динаміка середніх показників (M, SD) латентного часу пошуку справжнього притулку різними групами щурів під час навчання у лабіринті Барнса.

Таке зниження латентного часу свідчить про ефективне засвоєння тваринами навички пошуку справжнього притулку та формування стійкої просторової пам'яті у всіх групах.

Для статистичної оцінки різниць між групами застосовували Н-тест Краскела-Уолліса, який у всі п'ять днів навчання не виявив достовірних відмінностей між Експ, Контр та Інт групами. У 1-у добу $H=0,53$ ($p=0,767$, $p > 0,05$), у 2-у - $H=0,08$ ($p=0,960$, $p > 0,05$), у 3-ю - $H=0,43$ ($p=0,806$, $p > 0,05$), у 4-у - $H=0,73$ ($p=0,696$, $p > 0,05$) та у 5-у добу $H=0,99$ ($p=0,611$, $p > 0,05$). Отже, показники H варіювали від 0,08 до 0,99, що підтверджує однорідність вибірок та відсутність впливу додаткових чинників на процес первинного навчання.

Таким чином, усі тварини успішно сформували просторову навичку знаходження притулку до моменту моделювання пВІНТ.

Після відтворення пВІНТ у тварин Експ групи спостерігалось суттєве порушення просторової пам'яті, що проявлялося збільшенням ЛЧ пошуку справжнього притулку у лабіринті Барнса. Уже на 1-у добу після впливу вибухової хвилі ЛЧ в Експ групі достовірно зріс на 161 % ($p < 0,01$) у порівнянні з Контр та на 205 % ($p < 0,01$) відносно Інт групи (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Латентний час пошуку справжнього притулку
в лабіринті Барнса (M, SD)**

Група	Доба дослідження					
	1	3	7	14	21	28
Експ (n=6)	119±7,1*	146±9,8*	179±6,1*	156±6,7*	162±5,1*	120±6,1*
Контр (n=6)	74±6,7	52±6,8	56±4,4	53±6,7	61±6,7	57±3,5
Інт (n=6)	58±7,5	53±5,2	53±5,5	51±6,9	54±4,3	54±5

Примітка: * - випадки достовірної ($p < 0,01$) різниці між групами Експ та Контр, Експ та Інт.

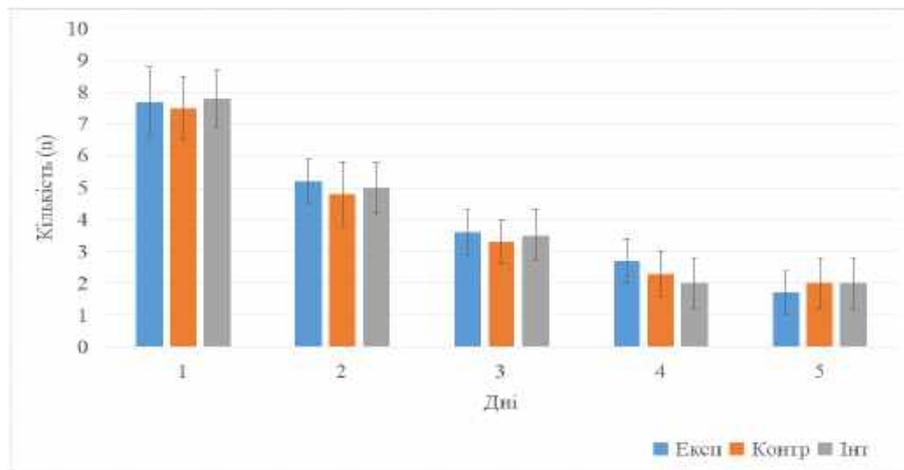
У 3-ю добу підвищення було ще більш вираженим - на 281 % ($p < 0,01$) від Контр та 275 % ($p < 0,01$) від Інт груп. Максимальні показники спостерігались на 7-у добу, коли час пошуку справжнього укриття перевищував Контр значення на 320 % ($p < 0,01$), а Інт - на 338 % ($p < 0,01$), що свідчить про найглибше погіршення просторової орієнтації у цей період.

У подальшому, починаючи з 14-ї доби, відзначалось поступове зниження ЛЧ, проте показники Експ групи залишалися значно вищими за Контр та Інт. Так, на 14-у добу ЛЧ у Експ тварин перевищував Контр на 294 % ($p < 0,01$), Інт групу - на 306 % ($p < 0,01$); на 21-у добу - відповідно на 266 % ($p < 0,01$) і 300 % ($p < 0,01$). Лише на 28-у добу спостерігалось часткове

покращення просторової пам'яті, однак навіть тоді ЛЧ залишався на 211% ($p < 0,01$) більшим порівняно з Контр і на 222% ($p < 0,01$) більшим порівняно з Інт групою.

Порівняння Контр та Інт груп показало відсутність достовірних відмінностей у більшості досліджуваних термінів, за винятком 1-ї доби, коли різниця була мінімально значущою ($p < 0,01$). Це підтверджує, що галотан і фіксація не справляли істотного впливу на когнітивні функції, а виявлені зміни у тварин Експ групи є наслідком саме вибухового впливу.

Додатково до аналізу латентного часу визначали динаміку кількості «хибних» притулків, які обстежували тварини у процесі навчання в лабіринті Барнса. Впродовж п'яти днів тренування відзначалося поступове зменшення цього показника в усіх групах (рис. 4.2).



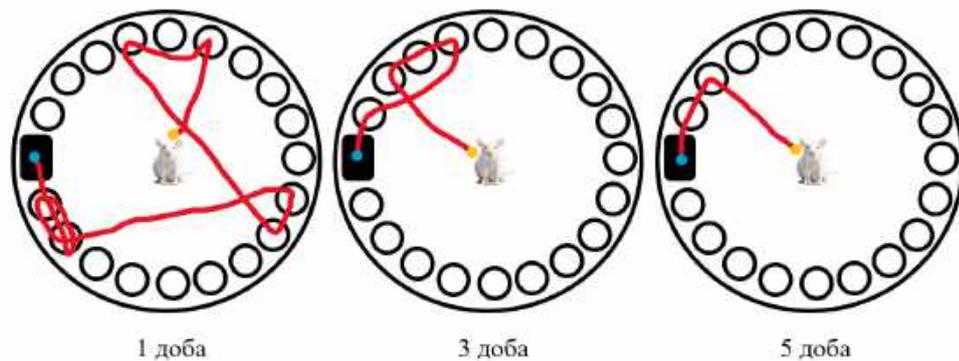
Примітки: Вертикальна шкала - кількість обстежених «хибних» притулків у період навчання (5 днів).

Рис. 4.2 Динаміка середніх показників (М, SD) кількості обстежених «хибних» притулків різними групами щурів під час навчання у лабіринті Барнса.

У тварин Експ групи кількість помилок знизилася з 7,7 до 1,7 (на 78 %, $p < 0,01$), у Контр - з 7,5 до 2,0 (на 73 %, $p < 0,01$), а в Інт - з 7,8 до 2,0 (на 74 %, $p < 0,01$). Отримані результати свідчать про поступове формування стійкої

просторової пам'яті та закріплення навички пошуку безпечного укриття у всіх групах.

Під час навчання у лабіринті Барнса до впливу будь-яких експериментальних чинників тварини всіх трьох груп демонстрували подібні поведінкові патерни, характерні для початкового етапу формування просторової пам'яті. На 1-у добу спостерігалися хаотичні траєкторії руху: щури швидко змінювали напрямок, повторно поверталися до одних і тих самих «хибних» притулків та загалом обстежували значну кількість «хибних» притулків (рис. 4.3), що відображало відсутність сформованого алгоритму пошуку безпечного укриття.



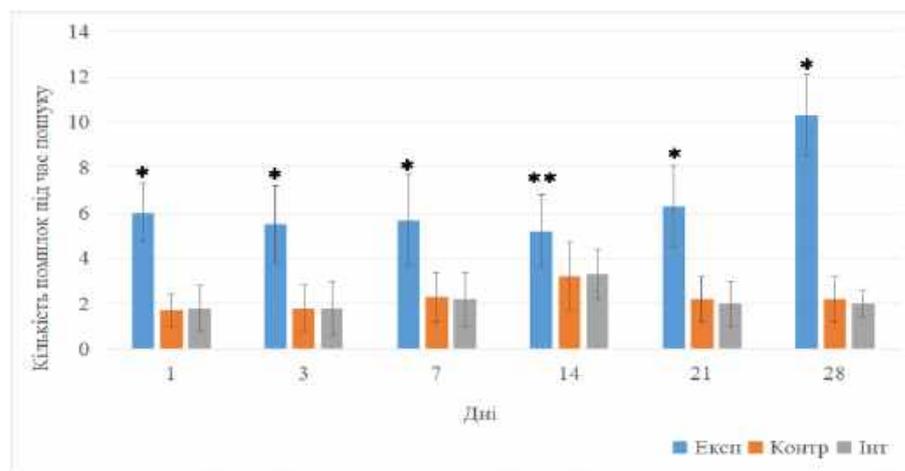
Примітки: Червона лінія - траєкторія руху щурів до справжнього притулку.

Рис. 4.3 Найбільш характерна траєкторія руху всіх щурів протягом навчання у лабіринті Барнса.

Надалі, починаючи з 2-ї доби і до завершення навчання на 5-у добу, хаотичність переміщень поступово зменшувалася (рис. 4.3). Кількість «хибних» спроб помітно скорочувалася, а траєкторії руху ставали більш цілеспрямованими й лінійними, що свідчило про швидке засвоєння щурами структури арени та формування стійкої просторової навички знаходження справжнього притулку. Такі дані підтверджують ефективність тренувального етапу та однорідність поведінкових характеристик у всіх груп до моменту моделювання пВІНТ.

Для оцінки міжгрупових відмінностей використовували Н-тест Краскела-Уолліса, який упродовж усього періоду навчання не виявив достовірних розбіжностей між Експ, Контр та Інт групами. У 1-у добу $H=0,26$ ($p=0,878 - p>0,05$), у 2-у добу $H=0,22$ ($p=0,896 - p>0,05$), у 3-ю добу $H=0,32$ ($p=0,850 - p>0,05$), у 4-у добу $H=1,47$ ($p=0,478 - p>0,05$) та у 5-у добу $H=0,63$ ($p=0,728 - p>0,05$). Це свідчить про однакову ефективність навчання у тварин усіх груп. Таким чином, до моменту моделювання пВІНТ щури демонстрували добре сформовану довготривалу просторову пам'ять, що відображало стабільність навчального процесу та дозволяло об'єктивно оцінити подальші посттравматичні зміни.

Після відтворення пВІНТ у щурів Експ групи спостерігалось істотне погіршення просторової орієнтації, що проявлялося значним зростанням кількості помилок під час пошуку справжнього притулку у лабіринті Барнса (рис. 4.4).



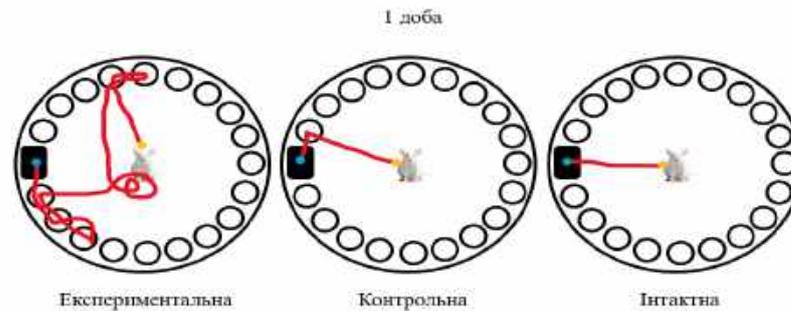
Примітки: Вертикальна шкала - кількість обстежених «хибних» притулків в різні періоди експерименту після впливу пВІНТ; * - $p<0,01$; ** - $p<0,05$.

Рис. 4.4 Динаміка середніх показників (M, SD) кількості обстежених «хибних» притулків різними групами щурів після відтворення пВІНТ у лабіринті Барнса.

Уже на 1-у добу після впливу вибухової хвилі кількість помилок в Експ групі перевищувала показники Контр на 253% ($p<0,01$) і Інт на 233% ($p<0,01$),

що свідчить про різке порушення когнітивної координації та порушення формування просторових орієнтирів.

Аналіз траєкторій руху щурів у 1-у добу показав, що рухи тварин Експ групи стали різко дезорганізованими (рис. 4.5), у порівнянні з траєкторіями їх руху після проходження навчання (рис. 4.3).

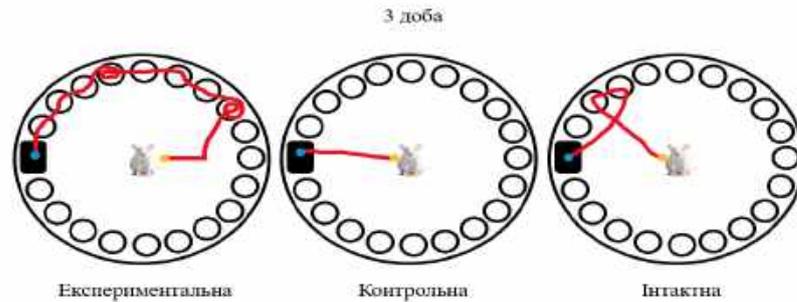


Примітки: Червона лінія - траєкторія руху щурів до справжнього притулку.

Рис. 4.5 Найбільш характерна траєкторія руху різних груп щурів у лабіринті Барнса на 1-у добу після відтворення пВІНТ.

Щури Експ групи здійснювали швидкі, хаотичні переміщення, багаторазово поверталися до одних і тих самих «фальшивих» притулків та нерідко надовго завмирили біля неправильних нірок, що віддзеркалювало поєднання тривоги й порушеної здатності до просторової орієнтації. Натомість щури Контр та Інт груп демонстрували траєкторії рухів, подібні до тих, що спостерігались після завершення навчання: вони переміщувалися більш впевнено, рівномірно обстежували простір, рідше заходили у «хибні» притулки та швидко знаходили правильне укриття (рис. 4.5).

На 3-ю добу траєкторії руху щурів Експ групи залишалися плутаними: тварини продовжували швидко переміщуватись ареною та витрачали значно більше часу на дослідження її периферії (рис. 4.6).

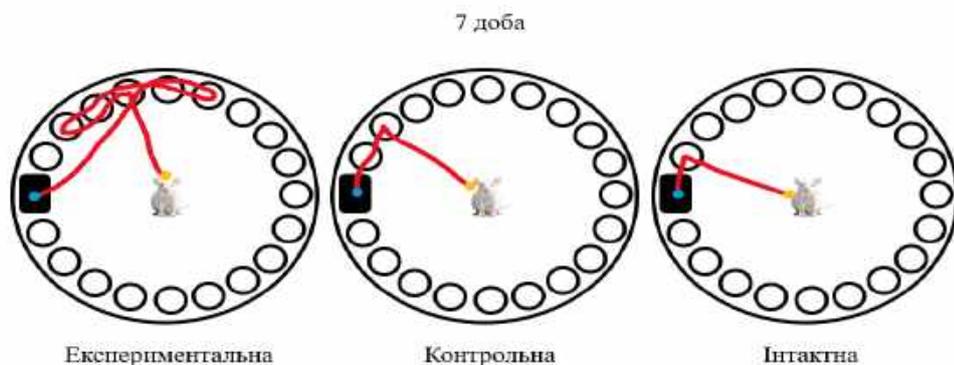


Примітки: Червона лінія - траєкторія руху щурів до справжнього притулку.

Рис. 4.6 Найбільш характерна траєкторія руху різних груп щурів у лабіринті Барнса на 3-у добу після відтворення пВІНТ.

Крім того, спостерігалися тривалі епізоди завмирання, під час яких травмовані щури сиділи всередині імітаційних отворів, ніби намагаючись сховатися та не рухатися, що вказує на поєднання порушеної орієнтації та підвищеної тривожності. Незважаючи на часткове зниження кількості помилок, вона залишалась суттєво вищою (на 206%, $p < 0,01$) порівняно з Контр та Інт групами, що вказує на недостатнє відновлення просторової пам'яті та продовження дезорганізації поведінки.

На 7-у добу у щурів Експ групи спостерігалось трохи менше хаотичних рухів, але їх рухи все ще залишалися фрагментованими й нестійкими, з епізодичними хаотичними змінами напрямку, повторними заходами у ті самі «хибні» притулки та короткими періодами завмирання (рис. 4.7).

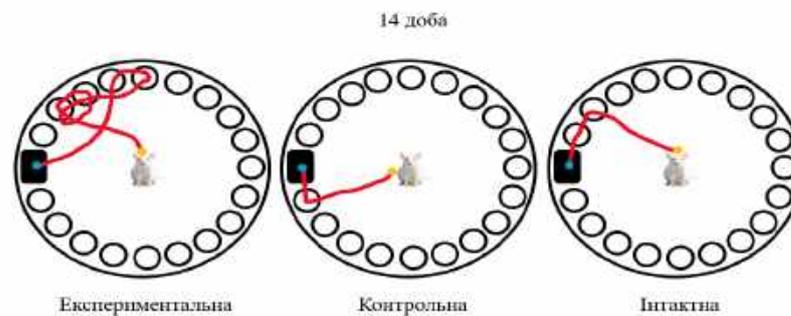


Примітки: Червона лінія - траєкторія руху щурів до справжнього притулку.

Рис. 4.7 Найбільш характерна траєкторія руху різних груп щурів у лабіринті Барнса на 7-у добу після відтворення пВІНТ

Кількість помилок залишалася високою - на 148% ($p < 0,01$) більше за Контр та на 159% ($p < 0,01$) більше за Інт, що вказує на неповне відновлення навички пошуку притулку.

Поступове зниження кількості помилок у наступні терміни свідчило про часткове відновлення просторової пам'яті, однак її показники не повертались до початкового рівня перед травмою. На 14-у добу візуалізація рухів демонструвала певну стабілізацію: щури Експ групи рухались повільніше, менш хаотично і ближче до справжнього притулку (рис. 4.8).

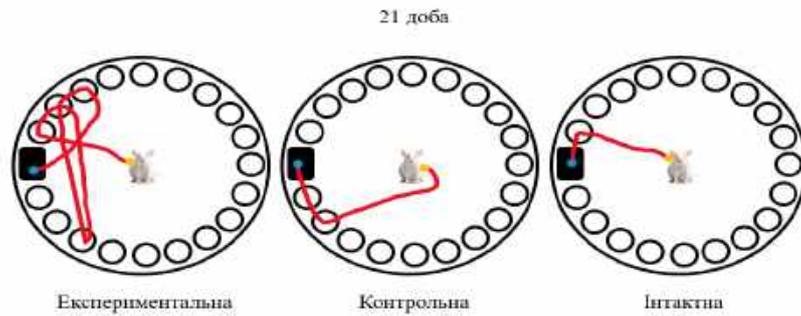


Примітки: Червона лінія - траєкторія руху щурів до справжнього притулку.

Рис. 4.8 Найбільш характерна траєкторія руху різних груп щурів у лабіринті Барнса на 14-у добу після відтворення пВІНТ.

Проте у траєкторіях все ще зберігалися зайві петлі та повернення до одних і тих самих «хибних» отворів з періодами завмирання. Незважаючи на покращення, кількість помилок залишалася вищою за Контр на 63% ($p < 0,05$) та за Інт на 58% ($p < 0,05$), що віддзеркалює лише часткове відновлення просторової орієнтації.

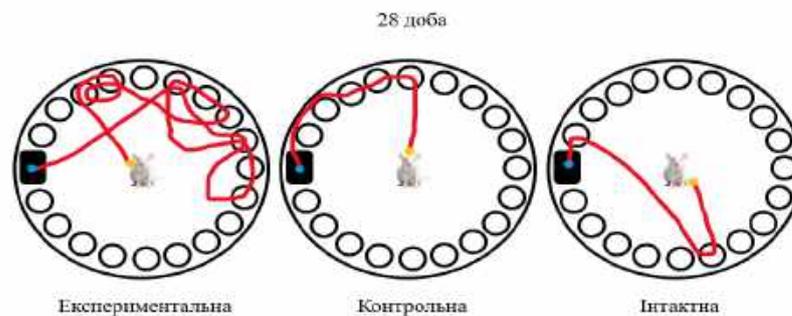
На 21-у добу траєкторії руху Експ тварин несподівано знову стали більш хаотичними. У щурів Експ групи з'являлися довгі сегменти дезорганізованих рухів та повторне повернення до хибних отворів з періодами завмирання. Таке погіршення супроводжувалося збільшенням кількості помилок - на 186% ($p < 0,01$) більше за Контр та на 215% ($p < 0,01$) більше за Інт і може вказувати на вторинну хвилю патологічних змін у ЦНС, що характерна для вибухоіндукованих травм (рис. 4.9).



Примітки: Червона лінія - траєкторія руху щурів до справжнього притулку.

Рис. 4.9 - Найбільш характерна траєкторія руху різних груп щурів у лабіринті Барнса на 21-у добу після відтворення пВІНТ.

На 28-у добу тварини Експ групи продемонстрували найгірші показники щодо кількості обстежених «хибних» отворів та хаотичності траєкторій руху (рис. 4.10).



Примітки: Червона лінія - траєкторія руху щурів до справжнього притулку.

Рис. 4.10 Найбільш характерна траєкторія руху різних груп щурів у лабіринті Барнса на 28-у добу після відтворення пВІНТ.

Тварини багаторазово повертались до одних і тих самих «хибних» притулків, витрачали багато часу на їх обстеження, різко змінювали напрямок руху, демонстрували періоди завмирання та не могли сформувати чітку траєкторію до правильного укриття. Кількість помилок у цей період була максимальною - на 368% ($p < 0,01$) більше за Контр та на 415% ($p < 0,01$) більше за Інт, що вказує на стійкі, тривалі порушення просторової навігації та збереження когнітивного дефіциту навіть через 28 діб після травми.

Контр та Інт групи не мали достовірної різниці між собою у жоден з термінів дослідження ($p > 0,05$), що підтверджує відсутність негативного впливу інгаляційного наркозу галотаном і маніпуляцій фіксації на оцінювані когнітивні показники (рис. 4.4). Отже, виявлені зміни у щурів експериментальної групи є наслідком саме 3-кратної дії вибухової хвилі, що призводить до тривалих розладів пам'яті та зниження ефективності просторової навігації.

Для перевірки характеру розподілу даних застосовували критерій Шапіро-Вілка, який підтвердив нормальність розподілу у всіх досліджуваних групах, що обґрунтувало використання параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона (r). За результатами кореляційного аналізу взаємозв'язку між латентним часом пошуку цільового отвору та кількістю помилок у лабіринті Барнса було встановлено наявність стабільного, дуже сильного позитивного зв'язку протягом усього періоду спостереження. Так, у гострий період травми коефіцієнт кореляції становив $r = +0,96$ ($p < 0,01$) у 1-у, $r = +0,96$ ($p < 0,01$) у 3-ю та $r = +0,98$ ($p < 0,01$) у 7-у добу. У подальшому тісний позитивний зв'язок також зберігався на стабільно високому рівні: $r = +0,97$ ($p < 0,01$) у 14-у, $r = +0,97$ ($p < 0,01$) у 21-у та $r = +0,95$ ($p < 0,01$) у 28-у добу. Усі виявлені кореляційні зв'язки достовірно ($p < 0,01$) свідчать про те, що подовження часу просторової навігації прямо пропорційно супроводжується збільшенням кількості помилок, відображаючи системність когнітивного дефіциту.

4.2 Дослідження асоціативної пам'яті у тесті «Умовна реакція пасивного уникнення» в динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми

Умовна реакція пасивного уникнення є одним із найбільш інформативних поведінкових методів для оцінки асоціативної пам'яті у лабораторних тварин. Метод базується на природній тенденції гризунів віддавати перевагу затемненому середовищу, що дозволяє поєднати інстинктивну поведінку з навчанням на основі негативного підкріплення. При

входженні у темний відсік тварина отримує короткочасний больовий стимул, що не викликає пошкодження тканин, але формує стійкий умовний зв'язок між дією та негативним досвідом. Таким чином, тест дозволяє оцінити здатність щурів пригадувати неприємний стимул та уникати його під час повторних випробувань, що робить його одним з основних інструментів для вивчення довготривалої асоціативної пам'яті [168].

Актуальність застосування УРПУ при дослідженні повторюваної вибухо-індукованої нейротравми (пВІНТ) зумовлена тим, що саме цей вид пам'яті є особливо чутливим до ушкоджень структур лімбічної системи - гіпокампа, мигдалеподібного тіла та префронтальної кори, які визначають формування й збереження стійких умовних зв'язків [64, 169].

В представленому дослідженні оцінка асоціативної пам'яті проводилася в світло-темній установці після стандартного 5-денного навчання. Для експериментального дослідження та подальшого аналізу відбирали лише тих тварин, у яких сформувалася стійка умовна реакція - щури не заходили у темний відсік протягом 180 секунд після завершення тренування. Це дозволяло виключити особин зі слабкою або нестабільною реакцією навчання та оцінювати саме вплив пВІНТ на уже сформовану довготривалу пам'ять.

У процесі навчання всі піддослідні щури поступово формували стійку УРПУ. Уже з першої доби тварини всіх груп демонстрували подібний рівень поведінкової активності, про що свідчили близькі значення латентного часу входу до темного відсіку (в середньому 18,7 с), хоча і відзначалась певна варіативність значень (табл. 4.2). Незважаючи на різницю між окремими тваринами, усі групи в перший день поводитися типово для початкового етапу формування умовного рефлексу. Протягом наступних днів латентний час послідовно збільшувався у всіх групах, що свідчило про ефективне засвоєння асоціації між входженням у темну камеру та больовою стимуляцією.

Таблиця 4.2

Латентний час знаходження щурів у світлому відсіку під час навчання у тесті «Умовна реакція пасивного уникнення» (M, SD)

Група	Доба дослідження				
	1	2	3	4	5
Експ (n=6)	22±4,2*	99,7±12,8	152,8±14,2**	180±0	180±0
Контр (n=6)	11,7±2,9	92±9,5	173±9	180±0	180±0
Інт (n=6)	22,3±5	86±14,7	167±11,2	180±0	180±0

Примітка: * - випадки достовірної ($p < 0,01$) різниці; ** - випадки достовірної ($p < 0,05$) різниці між групами Експ та Контр, Експ та Інт.

На 2-у добу спостерігалось суттєве подовження латентного періоду (в середньому 92,6 с), а вже на 3-ю добу більшість тварин утримувалися від входу в темний відсік протягом майже максимального часу (в середньому 164,3 с) (табл. 4.2). Це свідчило про те, що всі щури на третьому дні навчання вже майже сформували стійку умовну реакцію на больове подразнення та старались уникати темного відсіку.

На 4-у та 5-у добу у всіх тварин реєстрували максимально можливий латентний час (180 с), що підтверджує повне формування довготривалої асоціативної пам'яті та закріплення УРПУ незалежно від групи (табл. 4.2). Відсутність міжгрупових відмінностей на етапі навчання свідчить про однорідність вихідного рівня когнітивних можливостей та дозволяє інтерпретувати подальші зміни після впливу пВІНТ як наслідок саме травматичного чинника, а не різниці у здатності до навчання.

Після тричі відтвореної ВХ реєструвався латентний час входу у темну камеру на 1-у, 3-ю, 7-у, 14-у, 21-у та 28-у добу посттравматичного періоду. Аналіз отриманих даних продемонстрував виражене раннє порушення асоціативної пам'яті у щурів Експ групи.

Вже в 1-у добу після пВІНТ латентний час був достовірно знижений на 62% ($p < 0,01$) порівняно з Контр групою та на 63% ($p < 0,01$) порівняно з Інт

групою, що свідчить про втрату сформованого умовного зв'язку та неможливість утримувати інформацію про больовий стимул (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Латентний час знаходження щурів у світлому відсіку у тесті
«Умовна реакція пасивного уникнення» (M, SD)**

Група	Доба дослідження					
	1	3	7	14	21	28
Експ (n=6)	66±9,6*	71±12,5*	61±13,5*	138±10,4*	169±8,5**	177±4
Контр (n=6)	172±8,5	180±0	177±5,6	180±0	178±4	178±4,5
Інт (n=6)	180±0	180±0	178±3,7	180±0	179±1,5	178±3

Примітка: * - випадки достовірної ($p<0,01$) різниці; ** - випадки достовірної ($p<0,05$) різниці між групами Експ та Контр, Експ та Інт.

У 3-ю добу ЛЧ у Експ тварин був знижений на 61% ($p<0,01$) порівняно з Контр та Інт щурами (табл. 4.3). На 7-у добу ЛЧ у Експ тварин був знижений на 66% ($p<0,01$) порівняно з Контр та Інт щурами (табл. 4.3). Ці дані свідчать про те, що дефіцит асоціативної пам'яті залишався найбільш вираженим у гострий посттравматичний період.

На 14-у добу показники залишалися нижчими на 23% ($p<0,01$) відносно обох груп порівняння (табл. 4.3). У 21-у добу спостерігалася лише тенденція до зниження ЛЧ, що становила близько 5% ($p<0,05$) (табл. 4.3). На 28-у добу суттєвих відмінностей між групами вже не виявлено ($p>0,05$) (табл. 4.3). Ці дані можуть вказувати на часткове відновлення когнітивної функції, що пов'язана з асоціативною пам'яттю.

Множинне порівняння трьох груп із застосуванням тесту Данна показало достовірні відмінності між групою Експ та групами Контр і Інт ($p<0,05$) у 1-у, 3-ю, 7-му та 14-у добу дослідження. Подальший аналіз латентного часу за допомогою непараметричного критерію Краскела-Уолліса

продемонстрував статистично значущі міжгрупові відмінності у 1-у добу ($H = 14,06$; $p < 0,001$), 3-ю добу ($H = 16,13$; $p < 0,001$), 7-му добу ($H = 13,1$; $p < 0,01$) та 14-у добу ($H = 16,13$; $p < 0,001$). На 21-у добу різниця втрачала значущість ($H = 5,5$; $p > 0,05$), а на 28-у добу міжгрупові відмінності були відсутні ($H = 0,9$; $p > 0,05$). Відмінностей між групами Контр та Інт у всі терміни спостереження не виявлено, що вказує на відсутність впливу факторів, не пов'язаних із пВІНТ, на показники асоціативної пам'яті.

Таким чином, результати тесту УРПУ свідчать, що пВІНТ значно порушує асоціативну пам'ять щурів, з найбільш вираженими змінами у перші 1-7 діб після травми та з частковим відновленням показників у подальший період. Це дозволяє припустити, що пВІНТ спричиняє тимчасову, але глибоку дисфункцію лімбічних структур.

Висновки до розділу 4

Результати проведених досліджень свідчать, що в динаміці пВІНТ простежуються виражені й тривалі порушення як просторової, так і асоціативної пам'яті у щурів. У тесті лабіринту Барнса у тварин Експ групи вже з 1-ї доби після пВІНТ виявлялося різке зростання латентного часу пошуку справжнього притулку та кількості «хибних» спроб, що супроводжувалося хаотичними траєкторіями руху, повторними поверненнями до однакових фальшивих отворів і тривалими періодами завмирання. Максимальний дефіцит просторової орієнтації спостерігався у 3-ю та 7-у добу посттравматичного періоду, тоді як у пізніші терміни відзначалося лише часткове та нестійке відновлення, з повторним погіршенням показників на 21-у та на 28-у добу.

Дослідження асоціативної пам'яті у тесті УРПУ також показало суттєві негативні наслідки повторюваного впливу вибухової хвилі. У щурів Експ групи в гострий посттравматичний період (1-7 доба) відзначалося достовірне ($p < 0,01$) зниження латентного часу перебування у світлому відсіку, що свідчило про втрату раніше сформованого умовного зв'язку та порушення

відтворення негативного досвіду. Найбільш виражений дефіцит асоціативної пам'яті реєстрували у перші 7 діб після травми, надалі спостерігалася поступова нормалізація показників, з тенденцією до відновлення у 21-у добу та практичною відсутністю міжгрупових відмінностей на 28-у добу.

Основні положення розділу опубліковані в таких наукових працях:

1. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2025). Зміни пам'яті у щурів у динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми. *Запорізький медичний журнал*, 27(3), 227–232. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.3.329420>
2. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2024). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Зміни поведінки щурів під час умовної реакції пасивного уникнення. In *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* (pp. 64–65). ТНМУ.

РОЗДІЛ 5

ЗМІНИ НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРУ МОЗКУ У ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ В ДИНАМІЦІ ПОВТОРЮВАНОЇ ВИБУХО-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОТРАВМИ

У даному підрозділі розглянуто зміни нейротрофічного фактора мозку в динаміці пВІНТ. Аналіз ґрунтується на експериментальному дослідженні динаміки змін рівня BDNF у плазмі крові щурів у різні терміни посттравматичного періоду після 3-кратного впливу вибухової хвилі. Оцінка досліджуваних змін проводилась шляхом порівняльного аналізу показників у Експ та Контр групах із застосуванням непараметричних статистичних методів.

Особлива увага приділялась часовим характеристикам змін рівня BDNF у гострій, підгострій та ранній відновний періоди, що дозволяє простежити етапи активації та поступового згасання компенсаторно-відновних процесів у відповідь на травматичний вплив [170, 171].

5.1 Динаміка змін рівня BDNF у плазмі крові після повторюваної вибухо-індукованої нейротравми

Попарне порівняння рівнів BDNF у Експ та Контр групах показало, що найбільш виражені зміни спостерігалися у ранній посттравматичний період. Зокрема, у 1-у добу після відтворення пВІНТ концентрація BDNF у плазмі крові була максимальною за весь період спостереження та перевищувала показники Контр групи на 74% ($p < 0,01$) (табл. 5.1). Таке різке підвищення свідчить про активацію гострої нейротрофічної відповіді, спрямованої на ініціацію нейропротекторних і нейропластичних механізмів у відповідь на повторюване вибухове ушкодження [171].

Таблиця 5.1

Рівень BDNF у плазмі крові щурів (M, SD)

Група	Рівень BDNF, пг/мл
Контрольна	246±10
Експериментальна, 1 доба	427±13*
Експериментальна, 3 доба	372±2*
Експериментальна, 7 доба	314±8*
Експериментальна, 14 доба	286±8*
Експериментальна, 21 доба	265±11*
Експериментальна, 28 доба	253±6

Примітка: * - випадки достовірної ($p < 0,01$) різниці між групами Експ та Контр.

На 3-ю добу посттравматичного періоду відзначалося поступове зниження рівня BDNF порівняно з 1-ю добою на 13% ($p < 0,01$), однак його концентрація залишалася достовірно вищою за контрольні значення на 51% ($p < 0,01$). Це вказує на збереження активної нейротрофічної підтримки у підгострій фазі пВІНТ, що може бути пов'язано з продовженням процесів синаптичної перебудови та обмеженням вторинного ушкодження нейронів [172].

У наступні терміни спостереження з 7-ї по 21-у добу відмічалось послідовне зниження рівня BDNF: на 16% ($p < 0,01$) у 7-му добу, на 9% ($p < 0,01$) у 14-ту та на 7% ($p < 0,05$) у 21-шу добу відносно попередніх термінів вимірювання. При цьому зберігалися статистично значущі відмінності від Контр групи (табл. 5.1). Так, на 7-у добу рівень BDNF перевищував контрольні показники на 28% ($p < 0,01$), на 14-у добу - на 16% ($p < 0,01$), а на 21-у добу - на 8% ($p < 0,01$). Така динаміка вказує на поступове згасання системної нейротрофічної відповіді на тлі переходу від ранніх компенсаторних реакцій до стадії функціональної адаптації центральної нервової системи [173].

На 28-у добу після 3-кратного впливу вибухової хвилі рівень BDNF у плазмі крові майже досяг показників Контр групи і перевищував їх лише на 3% ($p > 0,05$) (табл. 5.1).

Таким чином, встановлена динаміка змін рівня BDNF у плазмі крові після пВІНТ віддзеркалює послідовну активацію і поступове згасання нейропротекторних та нейропластичних механізмів. Отримані дані підтверджують доцільність розгляду BDNF як чутливого біохімічного маркера пВІНТ, а також як одного з ключових елементів патогенезу, пов'язаного з адаптацією центральної нервової системи до повторюваного травматичного впливу [3, 171].

Висновки до розділу 5

Проведене експериментальне дослідження показало, що пВІНТ супроводжується вираженими та часово залежними змінами рівня нейротрофічного фактора мозку у плазмі крові щурів. Встановлено, що у ранній посттравматичний період відбувається різке підвищення концентрації BDNF, а у підгострий період посттравматичного стану спостерігається поступове зниження рівня BDNF при збереженні його статистично значущого перевищення над контрольними показниками. У віддалені терміни після травми концентрація BDNF нормалізується, що вказує на завершення активної фази системної нейротрофічної відповіді.

Основні положення розділу 5 викладені в наступних наукових працях:

1. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2025). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Динаміка змін рівня BDNF у плазмі крові щурів. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА*, 25(2), 185–189. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.2.185>
2. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2025). Зміни рівня BDNF у плазмі крові щурів після повторюваної вибухо-індукованої нейротравми. In *Від*

експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації (р. 312). НФаУ.

РОЗДІЛ 6

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ГІПОКАМПА ТА МОЗОЧКА ЩУРІВ В ДИНАМІЦІ ПОВТОРЮВАНОЇ ВИБУХО-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОТРАВМИ

У даному розділі представлено результати патоморфологічного дослідження гіпокампа та мозочка щурів після моделювання пВІНТ. Аналіз морфологічних змін здійснено на основі світлооптичної мікроскопії гістопрепаратів, отриманих у різні терміни після трикратного впливу ВХ. Такий підхід дозволив простежити ранні первинні ушкодження нейронів та судин, а також динаміку вторинних патологічних процесів, що розвиваються у ранній посттравматичний період після повторюваного впливу вибуху на головний мозок.

Патоморфологічні зміни оцінювались у двох ключових структурах головного мозку - гіпокампі та мозочку. Відомо, що гіпокамп відповідає за пам'ять, навчання й емоційні реакції. А мозочок забезпечує координацію рухів, сенсомоторну інтеграцію та відповідає за когнітивні функції. Така вибірка обумовлена описаними в літературі даними про те, що повторювані вибухові впливи здатні викликати когнітивно-емоційні порушення та розлади моторної координації, що прямо корелює зі структурними змінами саме цих відділів мозку.

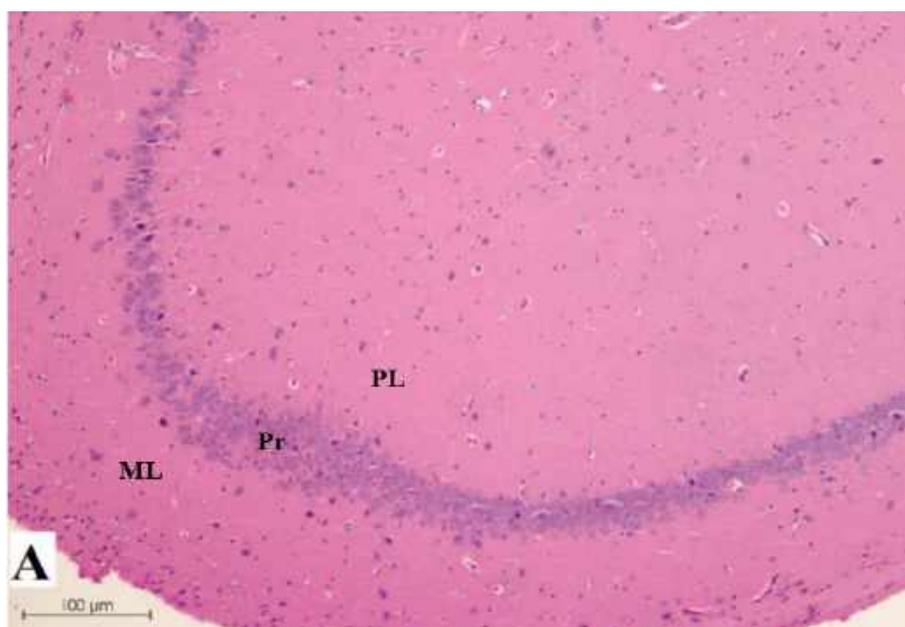
Метою даного дослідження було виявлення характерних морфологічних маркерів після трикратного впливу вибухової хвилі, а також визначення динаміки цих змін у часовому розрізі: 30 хвилин, 1-а, 3-я, 7-а, 14-а, 21-а та 28-а доба після травми.

Отримані дані дозволяють не лише охарактеризувати морфологічні реакції гіпокампа і мозочка на повторюваний вибуховий вплив, але й простежити можливі патогенетичні механізми, що лежать в основі хронічних

когнітивних, поведінкових та моторних розладів після пВІНТ. Ці результати є важливими для подальшого виявлення і опису структурних біомаркерів, що можуть слугувати критеріями ступеня ураження та прогнозу віддалених наслідків вибухової травми.

6.1 Патоморфологічні зміни гіпокампа в динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми

У інтактних тварин гістологічна організація гіпокампа відповідала типовій для здорових щурів морфологічній структурі. На сагітальних гістопрепаратах чітко диференціювалися основні шари гіпокампального формування, представлені молекулярним шаром, пірамідальним шаром та глибоким шаром поліморфних клітин (рис. 6.1).



Примітки: 1. Забарвлення гематоксиліном та еозином, 2. Збільшення x100, scale bar = 100 μm . 3.Шари гіпокампа: ML - молекулярний шар; Pr - пірамідальний шар; PL - поліморфний шар.

Рис. 6.1 Патогістологічне дослідження гіпокампа щурів Контр групи.

Архітектоніка тканини була впорядкованою, без ознак деструкції чи дезорганізації клітинних елементів. Молекулярний шар (ML) мав однорідну

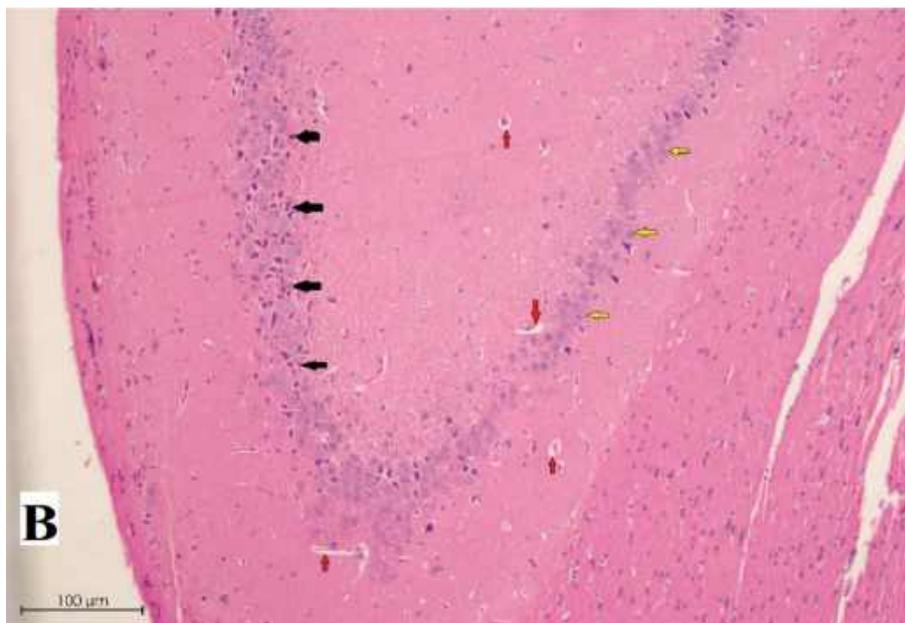
структуру та представлений переважно дендритами пірамідних нейронів, тонкими волокнами та поодинокими дрібними інтернейронами (рис. 6.1). Пірамідальний шар (Pr) формував чітку безперервну смугу щільно розташованих нейронів із великими світлими ядрами, окресленими ядерцями, та рівномірно забарвленою цитоплазмою (рис. 6.1). Пірамідні клітини мали правильну овальну чи полігональну форму, без ознак каріопікнозу чи хроматолізу. У поліморфному шарі (PL) визначалися різноманітні за формою нейрони - мультиполярні, зірчасті та інтернейрональні клітини з чіткими контурами та виразними ядрами (рис. 6.1).

Судинне русло інтактної групи мало впорядковану будову: артеріоли, венули та капіляри зберігали чіткі контури, рівні стінки та не демонстрували ознак периваскулярного чи перицелюлярного набряку (рис. 6.1). Крововиливів, порушень цілісності ендотелію чи застійних змін судинної мережі не виявлено. Проникність стінок судин залишалась фізіологічною, а навколосудинний простір був відсутнім або мінімальним.

Забарвлення гематоксиліном-еозином було рівномірним: клітинні ядра зберігали нормальне базофільне забарвлення, цитоплазма нейронів не проявляла ознак гіпохромії або патологічного ущільнення (рис. 6.1). У всіх досліджених ділянках гіпокампа шари розмежовувалися чітко, з правильною послідовністю та без будь-яких структурних відхилень.

Таким чином, у контрольній групі тварин гіпокамп мав характерну впорядковану гістоархітектоніку з нормальною клітинною та судинною організацією, без ознак деструктивних, дистрофічних або запальних змін. Отримані результати є еталонними для подальшого порівняння з патоморфологічними змінами в динаміці пВІНТ.

Вже через 30 хвилин після трикратного впливу ВХ у тварин Експ групи виявляються ранні ознаки ушкодження нейронів пірамідного шару, які проявляються гіперхромним забарвленням ядер та ознаками гіпохромії (рис. 6.2).



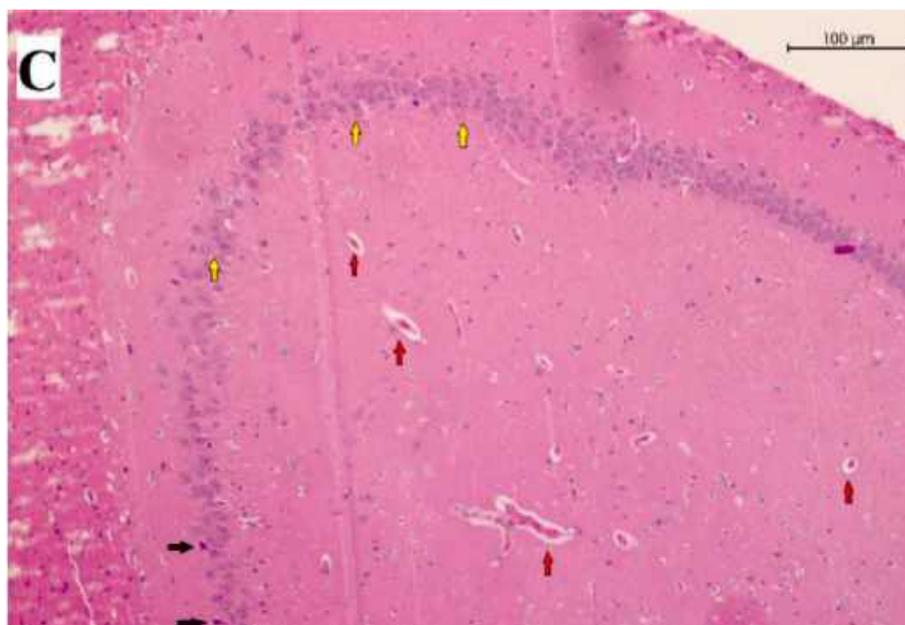
Примітки: 1. Забарвлення гематоксиліном та еозином, 2. Збільшення x100, scale bar = 100 μ m. 3. Чорною стрілкою позначені пікнотичні ядра; червоною - периваскулярний та перицелюлярний набряк; жовтою - гіпохромію.

Рис. 6.2 - Патогістологічне дослідження гіпокампа щурів Експ групи через 30 хв після повторюваного впливу вибухової хвилі.

Подібні зміни свідчать про гостру реакцію клітин на механічне та ішемічне ураження, що є типовим для вибухової травми [3]. Механічний компонент ушкодження зумовлений прямою дією ударної хвилі, що викликає миттєві структурні деформації клітинних мембран і цитоскелета. Ішемічне ураження розвивається вторинно внаслідок травматичного вазоспазму та гострого порушення перфузії тканини мозку [3].

Поряд із змінами ядерної структури, у гіпокампі достовірно фіксується периваскулярний та перицелюлярний набряк, що вказує на раннє порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру та мікроциркуляції (рис. 6.2).

Через 1-у добу після відтворення пВІНТ в гіпокампі тварин Експ групи морфологічні порушення зберігались. У пірамідальному шарі відзначались ознаки дистрофічних змін (рис. 6.3).



Примітки: 1. Забарвлення гематоксиліном та еозином, 2. Збільшення x100, scale bar = 100 μm. 3. Чорною стрілкою позначені пікнотичні ядра; червоною - периваскулярний та перицелюлярний набряк; жовтою - гіпохромію.

Рис. 6.3 - Патогістологічне дослідження гіпокампа щурів Експ групи через 1 добу після після повторюваного впливу вибухової хвилі.

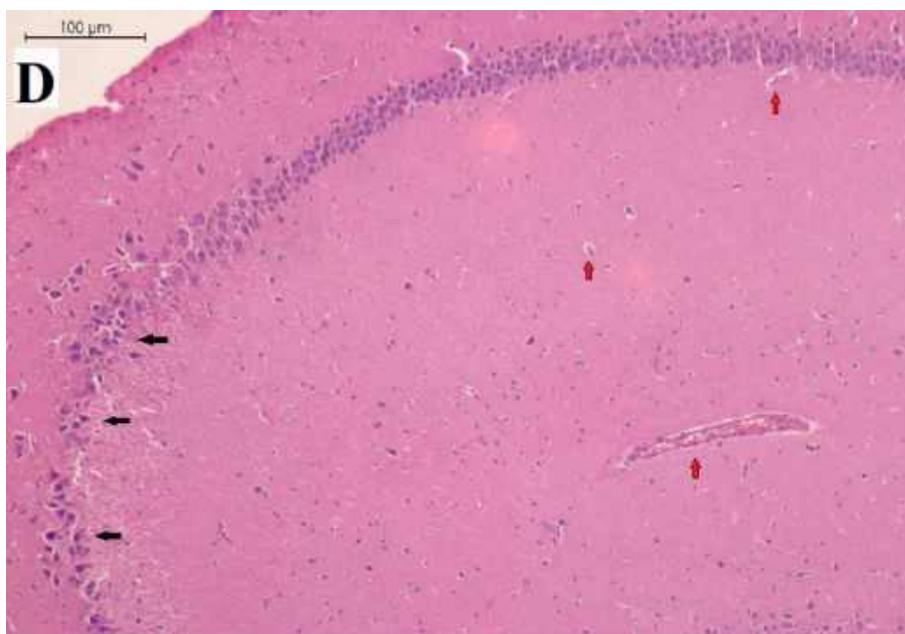
Відзначались пірамідальні клітини, які характеризувалася ущільненими гіперхромними ядрами. Ці зміни вказують на розвиток каріопікнозу, що свідчить про ішемічно-метаболічне ушкодження.

Цитоплазма частини нейронів мала нерівномірне забарвлення з ознаками початкової гіпохромії, що може вказувати на порушення білоксинтезуючих процесів та розвиток хроматолізу (рис. 6.3).

Судинний компонент гіпокампа у 1-у добу характеризувався стійким периваскулярним і перицелюлярним набряком (рис. 6.3). Периваскулярні простори були розширеними, що вказувало на порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру та мікроциркуляторні розлади. У всіх шарах гіпокампу були добре помітні явища перицелюлярного набряку.

При візуальному аналізі гістологічних препаратів на 3-ю добу після пВІНТ відзначалося суттєве зростання щільності нейронів з ознаками

каріопікнозу у пірамідальному шарі гіпокампа, що визначалось у більшості полів зору (рис. 6.4).



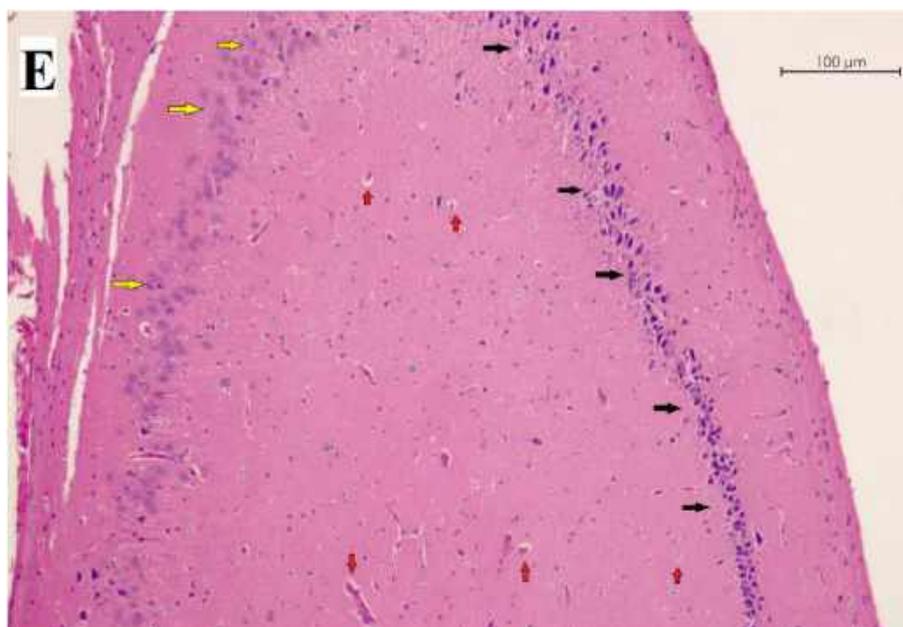
Примітки: 1. Забарвлення гематоксиліном та еозином, 2. Збільшення x100, scale bar = 100 μm. 3. Чорною стрілкою позначені пікнотичні ядра; червоною - периваскулярний та перицелюлярний набряк.

Рис. 6.4 - Патогістологічне дослідження гіпокампа щурів Експ групи через 3 доби після повторюваного впливу вибухової хвилі.

Явища набряку тканини на 3-ю добу залишалися вираженими та поширеними. Зокрема, чітко візуалізувався перицелюлярний набряк у вигляді просвітлення навколо тіл нейронів. Окремо відзначався периваскулярний набряк, при якому навколо судин мікроциркуляторного русла візуально визначалися розширені периваскулярні простори, що вказувало на збереження мікроциркуляторної дисфункції. У просвіті судини спостерігається щільне розташування еритроцитів, що свідчить про явища стазу та складжування формених елементів крові (рис. 6.4). Сукупність виявлених змін свідчила про розвиток вторинного ушкодження гіпокампа, оскільки спостережувана патологія мала прогресуючий та відстрочений у часі характер, пов'язаний із запуском каскаду метаболічних та нейрозапальних порушень, на відміну від

миттєвого механічного руйнування (первинного ушкодження) безпосередньо в момент травми.

При візуальному аналізі гістологічних препаратів на 7-у добу після пВІНТ відзначалося значне зростання щільності нейронів з ознаками каріопікнозу у пірамідальному шарі гіпокампа, що визначалось у більшості полів зору (рис. 6.5).



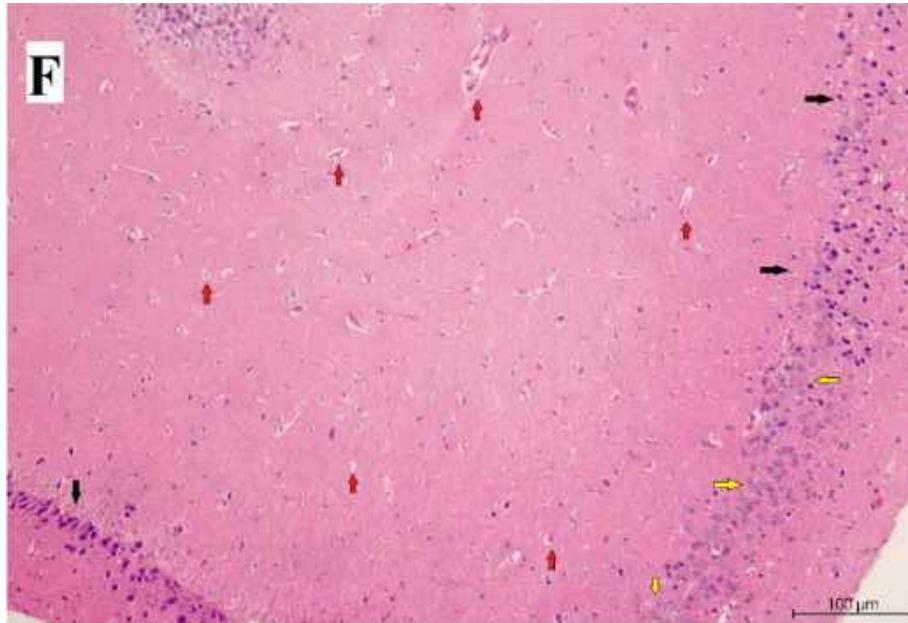
Примітки: 1. Забарвлення гематоксиліном та еозином, 2. Збільшення x100, scale bar = 100 μm . 3. Чорною стрілкою позначені пікнотичні ядра; червоною - периваскулярний та перицелюлярний набряк; жовтою - гіпохромію.

Рис. 6.5 - Патогістологічне дослідження гіпокампа щурів Експ групи через 7 діб після повторюваного впливу вибухової хвилі.

Пірамідні клітини характеризувалися різко вираженим каріопікнозом, деформацією ядер та гіпохромією цитоплазми, що свідчило про тяжке порушення внутрішньоклітинного метаболізму.

Перицелюлярний і периваскулярний набряк залишався вираженим і поширеним (рис. 6.5), що свідчило про стійке порушення мікроциркуляції та проникності гематоенцефалічного бар'єру. Сукупність виявлених змін вказувала на активну фазу вторинного ушкодження гіпокампа.

На 14-у добу після пВІНТ морфологічна картина гіпокампа характеризувалася подальшим прогресуванням патологічних змін (рис. 6.6).



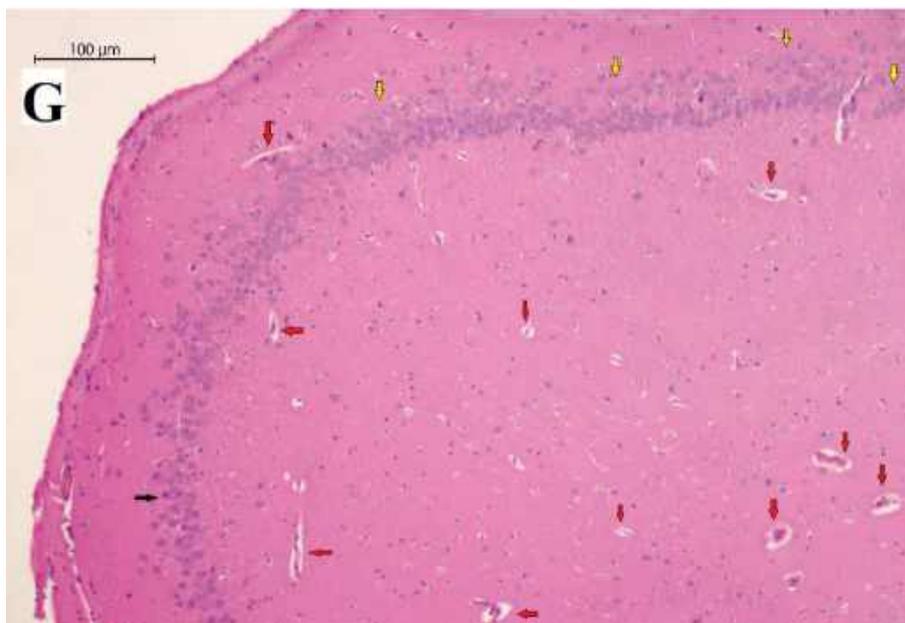
Примітки: 1. Збарвлення гематоксиліном та еозином, 2. Збільшення x100, scale bar = 100 μm . 3. Чорною стрілкою позначені пікнотичні ядра; червоною - периваскулярний та перицелюлярний набряк; жовтою - гіпохромію.

Рис. 6.6 - Патогістологічне дослідження гіпокампа щурів Експ групи через 14 діб після після повторюваного впливу вибухової хвилі.

У пірамідальному шарі гіпокампа зберігалася підвищена щільність нейронів з ознаками каріопікнозу, що візуально проявлялося зморщуванням тіл клітин та гіперхромією ядер. Такі зміни свідчили про тривалу метаболічну недостатність.

Явища набряку тканини залишалися яскраво вираженими та мали дифузний характер (рис. 6.6). Розширення периваскулярних просторів вказувало на персистуючу судинну дисфункцію. Поліморфний шар гіпокампа демонстрував добре помітні ознаки перицелюлярного набряку.

На 21-у добу після відтворення пВІНТ у гіпокампі тварин Експ групи морфологічні зміни зберігались (рис. 6.7).



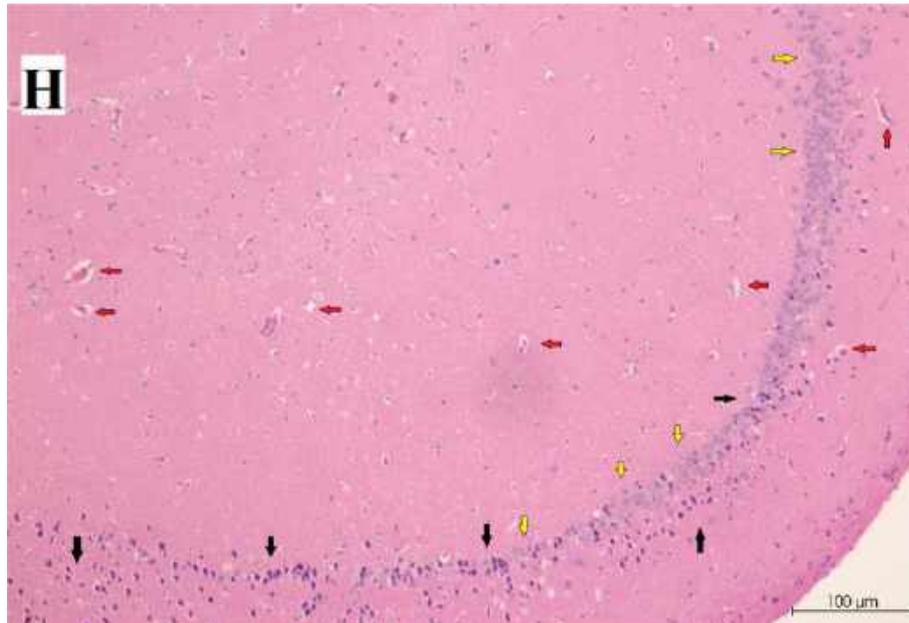
Примітки: 1. Забарвлення гематоксиліном та еозином, 2. Збільшення x100, scale bar = 100 μm . 3. Чорною стрілкою позначені пікнотичні ядра; червоною - периваскулярний та перицелюлярний набряк; жовтою - гіпохромію.

Рис. 6.7 - Патогістологічне дослідження гіпокампа щурів Експ групи через 21 добу після після повторюваного впливу вибухової хвилі.

У пірамідальному шарі візуально відзначались ознаки тривалої дистрофії, що проявлялась каріопікнозом та хроматолізом (рис. 6.7). Ці зміни вказували на стійку метаболічну недостатність.

Перицелюлярний набряк переважно локалізувався у поліморфному шарі гіпокампу (рис. 6.7). Візуальний аналіз судин мікроциркуляторного русла показав значно розширені периваскулярні простори, які залишалися найбільш вираженими за весь період спостережень. Це свідчило про персистуючі порушення мікроциркуляції та стійку підвищену проникність гематоенцефалічного бар'єра.

На 28-у добу після пВІНТ морфологічна картина гіпокампа характеризувалася збереженням патологічних змін (рис. 6.8).



Примітки: 1. Забарвлення гематоксиліном та еозином, 2. Збільшення x100, scale bar = 100 μm . 3. Чорною стрілкою позначені пікнотичні ядра; червоною - периваскулярний та перицелюлярний набряк; жовтою - гіпохромію.

Рис. 6.8 Патогістологічне дослідження гіпокампа щурів Експ групи через 28 діб після після повторюваного впливу вибухової хвилі.

Клітини пірамідального шару характеризувалися гіперхромними ядрами, ознаками зморщування тіл та нерівномірно забарвленою цитоплазмою (рис. 6.8).

Перицелюлярний та периваскулярний набряк на цьому етапі зберігався (рис. 6.8), однак при оглядовому порівнянні гістопрепаратів він мав більш осередковий характер у порівнянні з дифузним поширенням на 21-у добу.

Таким чином, патоморфологічні зміни гіпокампа в динаміці пВІНТ характеризуються поєднанням мікроциркуляторних та метаболічних порушень. Динаміка цих ушкоджень підтверджує ключову роль гіпокампа як мішені вибухової травми та пояснює розвиток порушень пам'яті, навчання та емоційної регуляції, характерних для такого виду травми.

6.2 Патоморфологічні зміни мозочка в динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми

У щурів контрольної групи гістологічна структура мозочка відповідала нормальній архітектоніці та характеризувалася чітким поділом кори на три основні шари: молекулярний, гангліонарний (шар клітин Пуркін'є) та зернистий. Межі між шарами були добре окреслені, без ознак дезорганізації чи структурних порушень (рис. 6.9).



Примітки: 1. Забарвлення гематоксиліном та еозином, 2. Збільшення x200, scale bar = 50 μm. 3. Шари кори мозочка: ML - молекулярний шар; PL - гангліонарний шар (шар Пуркін'є); GL - зернистий шар.

Рис. 6.9 - Патогістологічне дослідження мозочка щурів Контр групи.

Молекулярний шар (ML) був представлений тонкими нервовими волокнами, дендритами клітин Пуркін'є та поодинокими інтернейронами з рівномірно забарвленими ядрами. Ознак вакуолізації, набряку або порушення міжклітинного простору не виявлялося (рис. 6.9).

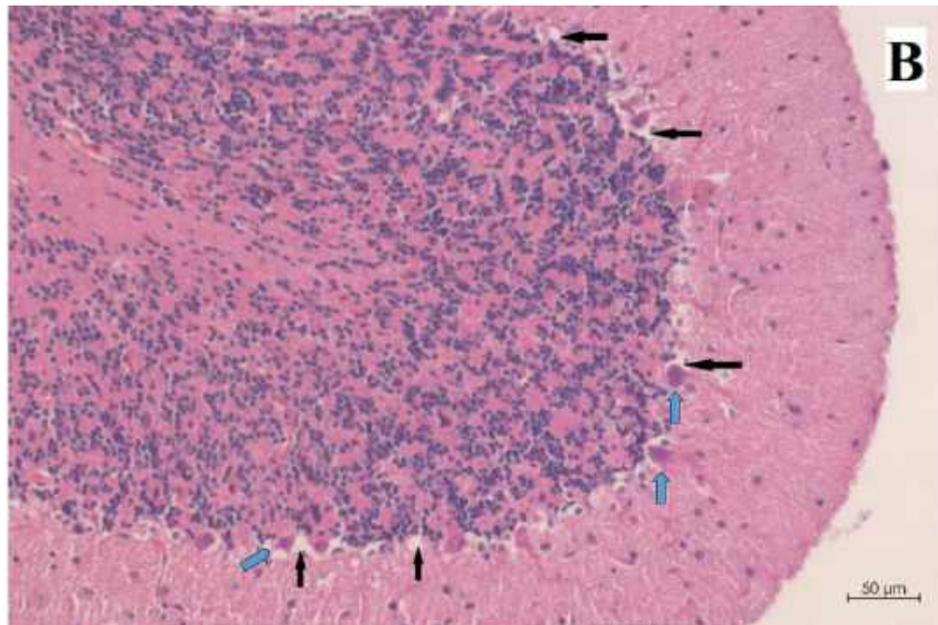
Гангліонарний шар (PL) формувався одним рядом великих клітин Пуркінє, які чітко візуалізувалися по межі між молекулярним і зернистим шарами (рис. 6.9). Клітини Пуркінє мали грушоподібну форму, світлу еозинофільну цитоплазму та великі округлі ядра з добре помітними ядерцями. Ознак гіперхромії або гіпохромії не спостерігалось, що свідчило про збережений функціональний стан нейронів.

Зернистий шар (GL) характеризувався високою щільністю дрібних гранулярних клітин із компактно розташованими, інтенсивно базофільними ядрами. Клітинна організація була впорядкованою, без розрідження або скупчень, що виходили б за межі фізіологічної норми (рис. 6.9).

Судинна мережа мозочка у Контр групи була збереженою і не демонструвала ознак повнокрів'я, стазу або підвищеної проникності. Периваскулярні простори не були розширеними, крововиливів, мікротромбозів чи запальних інфільтратів не виявлено (рис. 6.9).

Забарвлення тканини гематоксиліном-еозином було рівномірним, з адекватною диференціацією ядер та цитоплазми клітин усіх шарів кори мозочка (рис. 6.9). Міжклітинна речовина не мала ознак набряку або деструкції. Загалом гістологічна картина мозочка контрольної групи відповідала морфологічній нормі та могла використовуватися як еталон для порівняльної оцінки патоморфологічних змін у тварин Експ групи в динаміці пВІНТ.

Вже через 30 хвилин після впливу ВХ у щурів Експ групи спостерігались початкові мікроструктурні порушення, які мали переважно функціонально-дистрофічний характер (рис. 6.10).



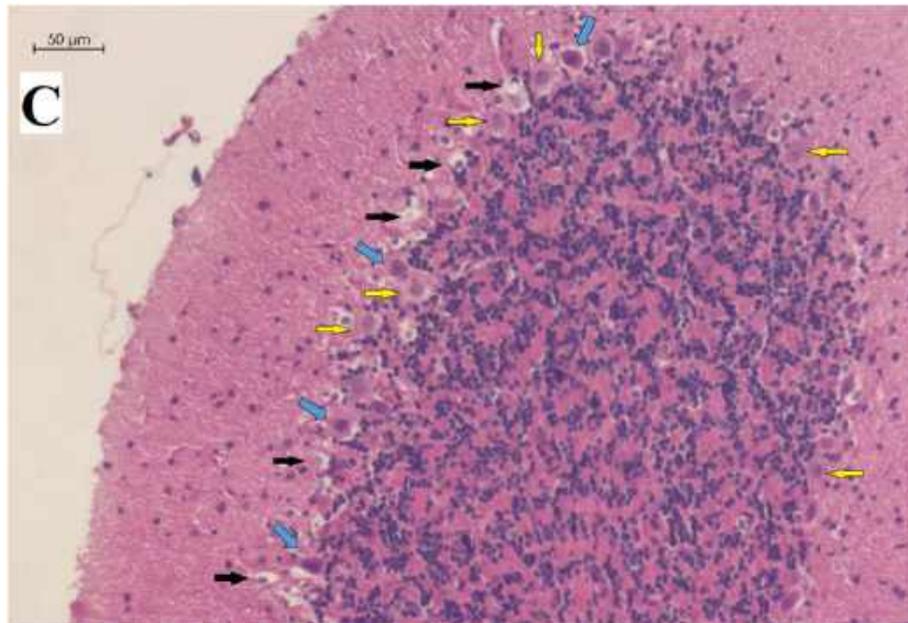
Примітки: 1. Забарвлення гематоксиліном та еозином, 2. Збільшення x200, scale bar = 50 μm . 3. Чорною стрілкою позначені ознаки перичелюлярного набряку; синьою - ознаки каріопікнозу.

Рис. 6.10 - Патогістологічне дослідження мозочка щурів Експ групи через 30 хв після повторюваного впливу вибухової хвилі.

Найбільш помітною морфологічною ознакою ушкодження на цьому етапі було розширення перичелюлярних просторів, насамперед навколо клітин Пуркіньє (рис. 6.10). Перичелюлярний набряк проявлявся формуванням світлих оптично порожніх зон навколо тіл нейронів у гангліонарному шарі мозочка (рис. 6.10).

Клітини Пуркіньє в більшості полів зору зберігали типовий грушоподібний контур, однак у частини з них спостерігалось нерівномірне забарвлення цитоплазми та початкові ознаки ядерної гіперхромії (рис. 6.10). Поодинокі нейрони мали тенденцію до зменшення об'єму ядра, що може свідчити про початок ішемічно-метаболических змін.

Через 1-у добу після відтворення пВІНТ морфологічні зміни мозочка набували більш вираженого характеру (рис. 6.11).



Примітки: 1. Забарвлення гематоксиліном та еозином, 2. Збільшення x200, scale bar = 50 μm . 3. Чорною стрілкою позначені ознаки перичелюлярного набряку; синьою - ознаки каріопікнозу; жовтою - гіпохромію клітин.

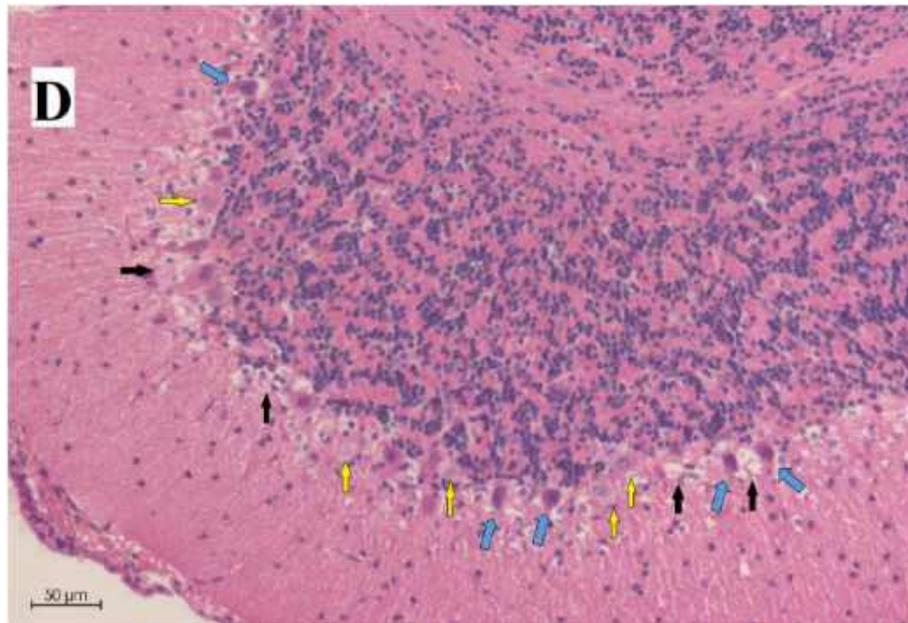
Рис. 6.11 Патогістологічне дослідження мозочка щурів Експ групи через 1 добу після після повторюваного впливу вибухової хвилі.

У молекулярному шарі виявлялися більш виражені ділянки розрідження нейропілю. Межі між шарами кори втрачали чіткість, особливо в зоні гангліонарного шару.

Клітини Пуркіньє демонстрували різноспрямовані дистрофічні зміни: частина нейронів мала гіперхромні, ущільнені ядра з ознаками каріопікнозу, в інших спостерігалася гіпохромія цитоплазми (рис. 6.11).

Також відмічалось збереження ознак перичелюлярного набряку у гангліонарному шарі мозочка (рис. 6.11).

На 3-ю добу після травми патоморфологічні зміни мозочка зберігалися (рис. 6.12).

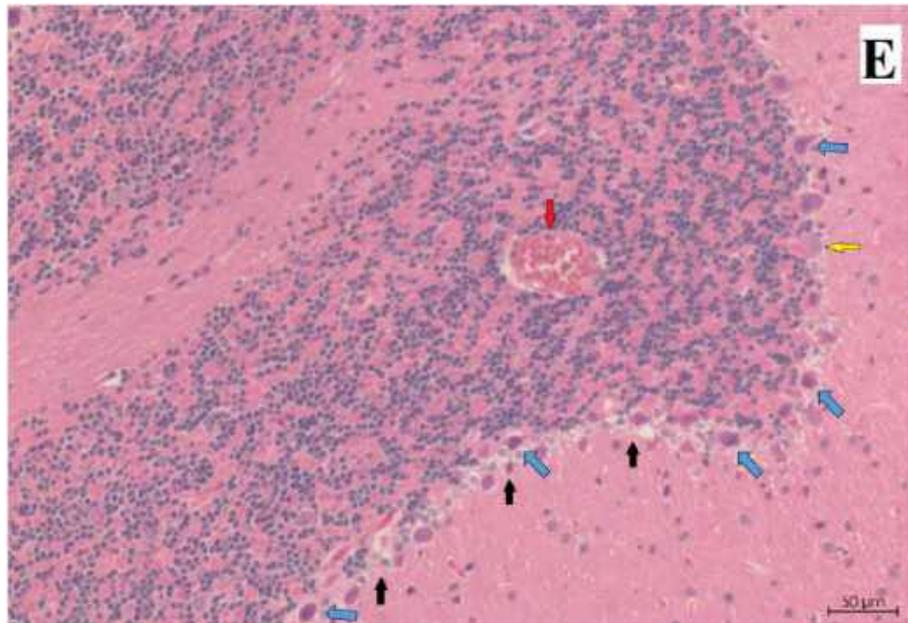


Примітки: 1. Забарвлення гематоксиліном та еозином, 2. Збільшення x200, scale bar = 50 μm. 3. Чорною стрілкою позначені ознаки перичелюлярного набряку; синьою - ознаки каріопікнозу; жовтою - гіпохромію клітин.

Рис. 6.12 - Патогістологічне дослідження мозочка щурів Експ групи через 3 доби після після повторюваного впливу вибухової хвилі.

У молекулярному шарі зберігались ознаки розрідження нейропілю (рис. 6.12). Гангліонарний шар характеризувався значними дистрофічними змінами клітин Пуркінє, що проявлялося вираженими ознаками каріопікнозу або хроматолізу (рис. 6.12). Також добре візуалізувались ознаки перичелюлярного набряку в цьому шарі (рис. 6.12). У зернистому шарі виявлялися ознаки розрідження гранулярних клітин.

На 7-у добу посттравматичного періоду дистрофічні зміни мозочка залишалися вираженими (рис. 6.13).



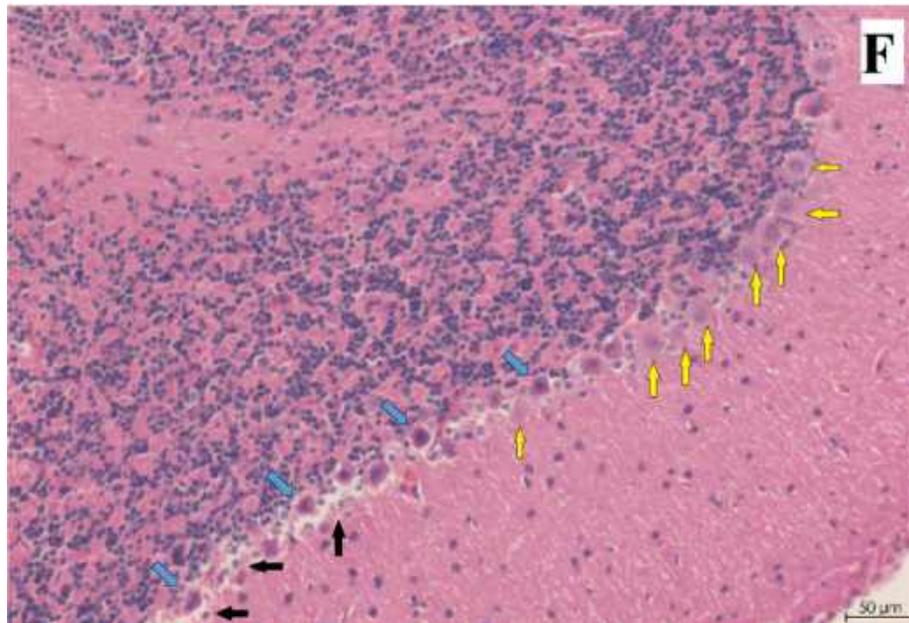
Примітки: 1. Забарвлення гематоксиліном та еозином, 2. Збільшення x200, scale bar = 50 μm . 3. Чорною стрілкою позначені ознаки перичелюлярного набряку; синьою - ознаки каріопікнозу; жовтою - гіпохромію клітин; червоною - повнокрів'я судин.

Рис. 6.13 - Патогістологічне дослідження мозочка щурів Експ групи через 7 діб після повторюваного впливу вибухової хвилі.

У гангліонарному шарі визначались клітини Пуркін'є з ознаками гіпохромії, зморщення тіл нейронів та ущільнення ядер, що свідчило про тривалу метаболічну недостатність (рис. 6.13). Також в цьому шарі спостерігалися добре помітні ознаки перичелюлярного набряку.

У зернистому шарі спостерігалися явища периваскулярного набряку (рис. 6.13). Судинний компонент характеризувався стійким повнокрів'ям судин, що свідчило про тривалу дисфункцію мікроциркуляції.

На 14-у добу після травми патологічні зміни мозочка зберігалися (рис. 6.14).

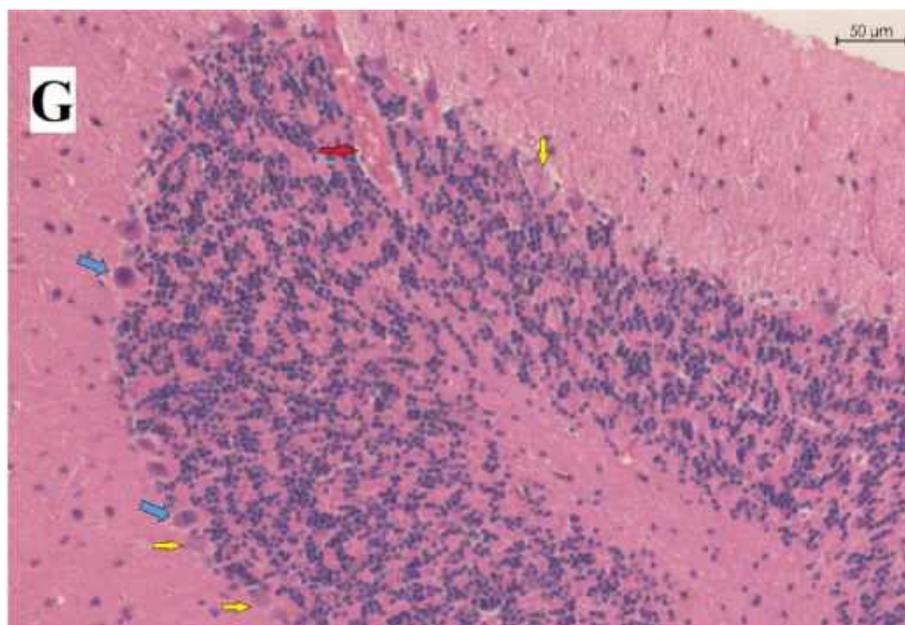


Примітки: 1. Забарвлення гематоксиліном та еозином, 2. Збільшення x200, scale bar = 50 μm . 3. Чорною стрілкою позначені ознаки перичелюлярного набряку; синьою - ознаки каріопікнозу; жовтою - гіпохромію клітин.

Рис. 6.14 - Патогістологічне дослідження мозочка щурів Експ групи через 14 діб після повторюваного впливу вибухової хвилі.

При візуальному аналізі гістопрепаратів відзначалися значні дистрофічні ознаки в гангліонарному шарі мозочка (рис. 6.14). Клітини Пуркін'є мали ознаки зморщування тіл, гіперхромні ядра та нерівномірне гіпохромне забарвлення цитоплазми. Також в цьому шарі залишались ознаки значного перичелюлярного набряку. У молекулярному шарі мозочка зберігалися явища розрідження нейропілю (рис. 6.14).

На 21-у добу після пВІНТ морфологічна картина мозочка характеризувалася збереженням циркуляторних та дистрофічних змін (рис. 6.15).



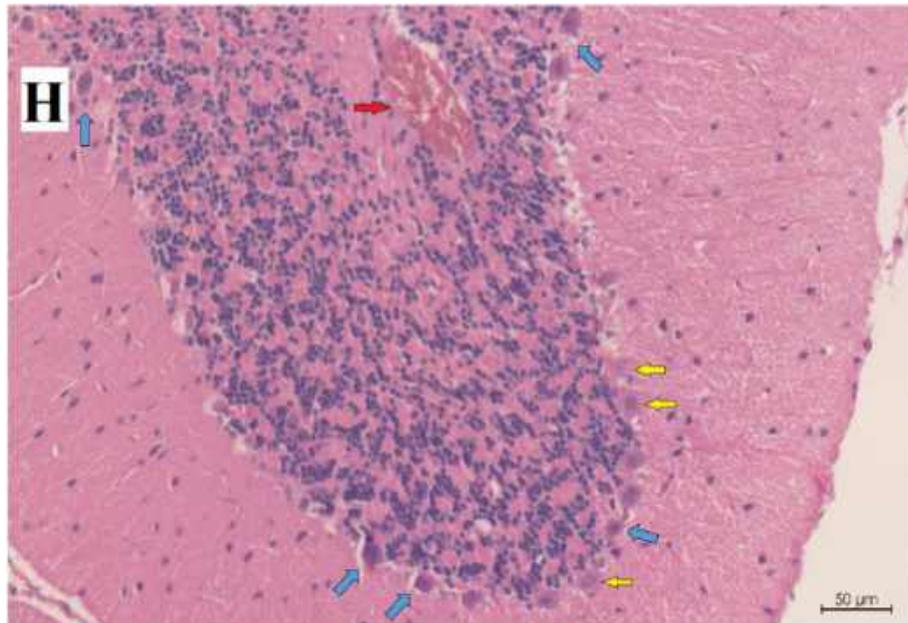
Примітки: 1. Забарвлення гематоксиліном та еозином, 2. Збільшення x200, scale bar = 50 μm . 3. Синьою стрілкою позначені ознаки каріопікнозу; жовтою - гіпохромію клітин; червоною - повнокрів'я судин.

Рис. 6.15 Патогістологічне дослідження мозочка щурів Експ групи через 21 добу після повторюваного впливу вибухової хвилі.

У шарі клітин Пуркінє зберігалися ознаки гіперхромії ядер та явища хроматолізу (рис. 6.15). У цьому шарі також візуально відмічено тенденцію до зниження перицелюлярного набряку.

Судинний компонент мозочка на цьому етапі демонстрував ознаки периваскулярного набряку та повнокрів'я судин, що свідчило про дисфункцію мікроциркуляції та тривале збереження підвищеної проникності гематоенцефалічного бар'єра (рис. 6.15).

На 28-у добу після моделювання пВІНТ патологічні зміни мозочка зберігалися (рис. 6.16).



Примітки: 1. Забарвлення гематоксиліном та еозином, 2. Збільшення x200, scale bar = 50 μm . 3. Синьою стрілкою позначені ознаки каріопікнозу; жовтою - гіпохромію клітин; червоною - повнокрів'я судин.

Рис. 6.16 Патогістологічне дослідження мозочка щурів Експ групи через 28 днів після повторюваного впливу вибухової хвилі.

У гангліонарному шарі продовжували візуально визначатися ознаки каріопікнозу та хроматолізу клітин Пуркін'є (рис. 6.16). Ознаки перичелюлярного набряку у цьому шарі візуально характеризувалися меншою поширеністю порівняно з попередніми термінами.

У молекулярному шарі зберігалися ознаки розрідження нейропілю (рис. 6.16).

Судинні порушення на 28-у добу зберігалися та проявлялися ознаками периваскулярного набряку і повнокрів'я (рис. 6.16).

Сукупність зазначених змін може розглядатися як морфологічний субстрат довготривалих порушень моторної координації, рівноваги та моторного навчання в динаміці пВІНТ.

Висновки до розділу 6

Таким чином, отримані результати свідчать, що 3-кратний вплив ВХ спричиняє тривалі циркуляторні та дистрофічні зміни гіпокампа і мозочка, які можуть лежати в основі стійких когнітивних, емоційних та моторних порушень. Виявлені морфологічні особливості підтверджують ключову роль цих структур у патогенезі віддалених наслідків пВІНТ і можуть розглядатися як морфологічні маркери тяжкості повторюваної вибухо-індукованої нейротравми.

Основні положення розділу 5 викладені в наступних наукових працях:

1. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2025). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Гістопатологічні зміни гіпокампа та мозочка щурів. *Медичні перспективи*, 30(2), 13–19. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.2.333132>
2. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2024). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Морфологічні зміни гіпокампа щурів. In *Теорія та практика сучасної морфології* (pp. 165–166). ДДМУ
3. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2025). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Морфологічні зміни у мозочку щурів. In *XXIV читання ім. В. В. Підвисоцького* (pp. 186–187). ОНМедУ.

РОЗДІЛ 7

СТАТИСТИЧНА ОБРОБКА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

У даному розділі представлено результати статистичної обробки та аналізу експериментальних даних, отриманих в ході оцінки змін когнітивних показників і біохімічних маркерів у щурів після повторюваної вибухоіндукованої нейротравми. Статистичний аналіз було спрямовано на визначення достовірності міжгрупових відмінностей, динаміки показників у різні терміни спостереження, а також встановлення кореляційних зв'язків між досліджуваними параметрами.

Для оцінки зв'язку між показниками застосовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r_s), який дозволяє визначити силу та напрямок монотонного зв'язку між змінними за відсутності нормального розподілу даних. Використання даного непараметричного методу було обґрунтоване невеликим обсягом вибірок, наявністю асиметрії розподілу досліджуваних показників, а також можливістю наявності викидів, характерних для експериментальних нейробиологічних досліджень. Крім того, коефіцієнт Спірмена є більш стійким до відхилень від нормальності та дозволяє коректно оцінювати зв'язок між поведінковими та біохімічними параметрами, представленими у вигляді порядкових або непараметричних даних [174].

7.1 Кореляційний аналіз показників поведінки та емоційного профілю у тесті «Відкрите поле»

Кореляційний аналіз показників 1-ї доби Експ щурів за Спірменом (r_s) дозволив виявити низку закономірностей у структурі поведінкових реакцій Експ тварин у тесті «Відкрите поле» (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Матриця кореляційних зв'язків (rs) між показниками поведінки та емоційного профілю експериментальних щурів у 1-у добу у тесті «Відкрите поле»

Показник	ВРА (n)	ГРА (n)	Нірки (n)	ГрП (с)	ГрЧ (с)	Дефекації (n)	Уринації (n)
ВРА (n)	1,0	0,63	-0,75	0	0,24	0,03	-0,11
ГРА (n)	0,63	1,0	-0,09	0,32	0,67	-0,59	-0,21
Нірки (n)	-0,75	-0,09	1,0	0	0,06	-0,46	0,11
ГрП (с)	0	0,32	0	1,0	0,87**	-0,66	0,5
ГрЧ (с)	0,24	0,67	0,06	0,87**	1,0	-0,89**	0,43
Дефекації (n)	0,03	-0,59	-0,46	-0,66	-0,89**	1,0	-0,44
Уринації (n)	-0,11	-0,21	0,11	0,5	0,43	-0,44	1,0

Примітки: 1. (n) - кількість, 2. (с) - тривалість, 3. ВРА - вертикальна рухова активність, 4. ГРА - горизонтальна рухова активність, 5. ГрП - повний грумінг, 6. ГрЧ - неповний (частковий) грумінг, 7. ** - $p < 0,05$.

Найбільш виражений статистично значущий зворотний зв'язок встановлено між показниками, які відповідають за емоційну напругу та комфортну поведінку.

Тривалість неповного грумінгу демонструвала сильну негативну кореляцію з кількістю болюсів дефекації. Крім того, зафіксовано статистично значущий прямий зв'язок між тривалістю повного грумінгу та неповного грумінгу.

Поряд із статистично підтвердженими кореляціями, виявлено низку сильних зв'язків, які мають характер виражених тенденцій (високі значення коефіцієнта кореляції при $p > 0,05$, що обумовлено невеликим обсягом вибірки). Так, спостерігалася тенденція до зворотного зв'язку між

вертикальною руховою активністю та дослідницькою активністю, представленою кількістю заглядань у нірки.

Також відзначено помірний прямий зв'язок між горизонтальною руховою активністю та тривалістю неповного грумінгу, а також тенденцію до негативної кореляції між тривалістю повного грумінгу та кількістю болюсів дефекації, що додатково підтверджує взаємозв'язок між емоційним станом тварин і реалізацією комфортної поведінки.

Кореляційний аналіз показників 3-ї доби Експ щурів за Спірменом свідчить про зміну структури взаємозв'язків між поведінковими показниками порівняно з 1-ю добою спостереження (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Матриця кореляційних зв'язків (rs) між показниками поведінки та емоційного профілю експериментальних щурів у 3-ю добу у тесті

«Відкрите поле»

Показник	ВРА (n)	ГРА (n)	Нірки (n)	ГрП (c)	ГрЧ (c)	Дефекації (n)	Уринації (n)
ВРА (n)	1,0	0,74	0	-0,55	0,39	-0,65	-0,46
ГРА (n)	0,74	1,0	-0,33	-0,04	0,18	-0,81	-0,26
Нірки (n)	0	-0,33	1,0	-0,39	0,51	0,06	0,35
ГрП (c)	-0,55	-0,04	-0,39	1,0	-0,43	0,22	0
ГрЧ (c)	0,39	0,18	0,51	-0,43	1,0	-0,69	-0,43
Дефекації (n)	-0,65	-0,81	0,06	0,22	-0,69	1,0	0,44
Уринації (n)	-0,46	-0,26	0,35	0	-0,43	0,44	1,0

Примітки: 1. (n) - кількість, 2. (c) - тривалість, 3. ВРА - вертикальна рухова активність, 4. ГРА - горизонтальна рухова активність, 5. ГрП - повний грумінг, 6. ГрЧ - неповний (частковий) грумінг.

Жоден із коефіцієнтів кореляції не досяг рівня статистичної значущості ($p < 0,05$), що, ймовірно, обумовлено зростанням індивідуальної варіабельності поведінкових реакцій тварин у підгострому періоді після травми.

Поряд із відсутністю статистично значущих кореляцій, виявлено низку сильних зв'язків, які мають характер виражених тенденцій. Так, спостерігалася тенденція до зворотного зв'язку між ГРА та кількістю болюсів дефекації, що знаходиться на межі статистичної значущості та свідчить про збереження пригнічувального впливу емоційної напруги на локомоторну активність тварин. ВРА також демонструвала тенденцію до негативної кореляції з дефекацією.

На відміну від 1-ї доби експерименту, коли між тривалістю повного та неповного грумінгу відзначався сильний позитивний кореляційний зв'язок, на 3-ю добу цей зв'язок послаблювався та змінював напрямок на негативний, що може вказувати на порушення узгодженості реалізації грумінгових актів у підгострому періоді після травми (табл. 7.1-7.2).

Крім того, зберігалася помітна тенденція до зворотного зв'язку між тривалістю неповного грумінгу та дефекаціями, що, подібно до 1-ї доби, віддзеркалює пригнічення навіть короткочасних актів комфортної поведінки за умов підвищеної емоційної напруги.

Кореляційний аналіз показників 7-ї доби Експ щурів за Спірменом засвідчив формування більш впорядкованої структури кореляційних зв'язків між поведінковими показниками, що супроводжувалося появою статистично значущих коефіцієнтів кореляції.

Найбільш вираженим було формування тісного зв'язку між показниками вегетативних реакцій. Встановлено абсолютний прямий кореляційний зв'язок між показниками кількості дефекацій та уринацій, що свідчить про повну узгодженість цих компонентів емоційної реакції. Також, було виявлено статистично значущий сильний прямий зв'язок між тривалістю повного грумінгу та неповного грумінгу. Разом з тим, виявлено статистично значущий

сильний прямий зв'язок між ВРА та показниками емоційної напруги (дефекацією та уринацією) (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Матриця кореляційних зв'язків (rs) між показниками поведінки та емоційного профілю експериментальних щурів на 7-у добу у тесті

«Відкрите поле»

Показник	ВРА (n)	ГРА (n)	Нірки (n)	ГрП (с)	ГрЧ (с)	Дефекації (n)	Уринації (n)
ВРА (n)	1,0	-0,47	0,39	-0,5	-0,36	0,89**	0,89**
ГРА (n)	-0,47	1,0	-0,24	0,02	-0,09	-0,21	-0,21
Нірки (n)	0,39	-0,24	1,0	0,53	0,59	0,53	0,53
ГрП (с)	-0,5	0,02	0,53	1,0	0,92*	-0,42	-0,42
ГрЧ (с)	-0,36	-0,09	0,59	0,92*	1,0	-0,22	-0,22
Дефекації (n)	0,89**	-0,21	0,53	-0,42	-0,22	1,0	1,0*
Уринації (n)	0,89**	-0,21	0,53	-0,42	-0,22	1,0*	1,0

Примітки: 1. (n) - кількість, 2. (с) - тривалість, 3. ВРА - вертикальна рухова активність, 4. ГРА - горизонтальна рухова активність, 5. ГрП - повний грумінг, 6. ГрЧ - неповний (частковий) грумінг, 7. * - $p < 0,01$, 8. ** - $p < 0,05$.

Кореляційний аналіз показників 14-ї доби Експ щурів за Спірменом не виявив статистично значущих кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками ($p > 0,05$), що може свідчити про перехідний характер даного етапу посттравматичного періоду та зростання індивідуальної варіабельності поведінкових реакцій тварин. Разом із тим, аналіз кореляційних тенденцій дозволив виявити зміну організації поведінкової активності. Було встановлено сильну тенденцію до зворотного зв'язку між вертикальною та горизонтальною

руховою активністю, значення якої знаходиться на межі статистичної значущості (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Матриця кореляційних зв'язків (rs) між показниками поведінки та емоційного профілю експериментальних щурів на 14-у добу у тесті «Відкрите поле»

Показник	ВРА (n)	ГРА (n)	Нірки (n)	ГрП (с)	ГрЧ (с)	Дефекації (n)	Уринації (n)
ВРА (n)	1,0	-0,8	-0,32	0,2	-0,31	0,21	-0,21
ГРА (n)	-0,8	1,0	0,21	-0,19	0	-0,51	0,11
Нірки (n)	-0,32	0,21	1,0	-0,16	0,39	0,58	-0,58
ГрП (с)	0,2	-0,19	-0,16	1,0	0,46	0,23	0,39
ГрЧ (с)	-0,31	0	0,39	0,46	1,0	0,72	-0,23
Дефекації (n)	0,21	-0,51	0,58	0,23	0,72	1,0	-0,58
Уринації (n)	-0,21	0,11	-0,58	0,39	-0,23	-0,58	1,0

Примітки: 1. (n) - кількість, 2. (с) - тривалість, 3. ВРА - вертикальна рухова активність, 4. ГРА - горизонтальна рухова активність, 5. ГрП - повний грумінг, 6. ГрЧ - неповний (частковий) грумінг.

Крім того, відзначено помітну тенденцію до прямого зв'язку між тривалістю неповного грумінгу та кількістю болюсів дефекації. На 14-у добу спостерігалася тенденція до негативної кореляції між актами дефекації та уринації (табл. 7.4).

Кореляційний аналіз показників 21-ї доби Експ щурів за Спірменом (rs) не виявив статистично значущих кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками ($p > 0,05$), що свідчить про перехід до пізньої фази посттравматичних змін, яка характеризується пасивністю та пригніченням

дослідницької активності страхом. Аналіз кореляційних тенденцій дозволив виокремити низку специфічних закономірностей, характерних для цього періоду спостереження. Виявлено виражену тенденцію до зворотного зв'язку між кількістю дефекацій та дослідницькою активністю, представленою кількістю заглядань у нірки (табл. 7.5).

Таблиця 7.5

Матриця кореляційних зв'язків (rs) між показниками поведінки та емоційного профілю експериментальних щурів у 21-у добу у тесті «Відкрите поле»

Показник	ВРА (n)	ГРА (n)	Нірки (n)	ГрП (с)	ГрЧ (с)	Дефекації (n)	Уринації (n)
ВРА (n)	1,0	0,43	0	0,17	0,26	0,37	-0,77
ГРА (n)	0,43	1,0	-0,69	0,2	-0,42	0,41	-0,13
Нірки (n)	0	-0,69	1,0	0,1	0,5	-0,74	-0,45
ГрП (с)	0,17	0,2	0,1	1,0	-0,71	-0,12	0,13
ГрЧ (с)	0,26	-0,42	0,5	-0,71	1,0	-0,13	-0,67
Дефекації (n)	0,37	0,41	-0,74	-0,12	-0,13	1,0	0,14
Уринації (n)	-0,77	-0,13	-0,45	0,13	-0,67	0,14	1,0

Примітки: 1. (n) - кількість, 2. (с) - тривалість, 3. ВРА - вертикальна рухова активність, 4. ГРА - горизонтальна рухова активність, 5. ГрП - повний грумінг, 6. ГрЧ - неповний (частковий) грумінг.

Крім того, відзначено тенденцію до негативного зв'язку між ГРА та кількістю заглядань у нірки. Також уперше за період спостереження виявлено сильну тенденцію до зворотного зв'язку між ВРА та уринацією. Особливої уваги заслуговує сильна тенденція до негативної кореляції між тривалістю повного та часткового грумінгу (табл. 7.5).

Кореляційний аналіз показників 28-ї доби Експ щурів за Спірменом (rs) виявив деякі статистично значущі ($p < 0,05$) взаємозв'язки між окремими показниками (табл. 7.6).

Таблиця 7.6

Матриця кореляційних зв'язків (rs) між показниками поведінки та емоційного профілю експериментальних щурів на 28-у добу у тесті «Відкрите поле»

Показник	ВРА (n)	ГРА (n)	Нірки (n)	ГрП (с)	ГрЧ (с)	Дефекації (n)	Уринації (n)
ВРА (n)	1,0	0,38	0,64	-0,68	-0,14	-0,26	-0,57
ГРА (n)	0,38	1,0	0,24	-0,85 **	-0,4	0,24	-0,27
Нірки (n)	0,64	0,24	1,0	-0,56	0	0,37	-0,4
ГрП (с)	-0,68	-0,85 **	-0,56	1,0	0,27	0	0,67
ГрЧ (с)	-0,14	-0,4	0	0,27	1,0	0	0,2
Дефекації (n)	-0,26	0,24	0,37	0	0	1,0	0,55
Уринації (n)	-0,57	-0,27	-0,4	0,67	0,2	0,55	1,0

Примітки: 1. (n) - кількість, 2. (с) - тривалість, 3. ВРА - вертикальна рухова активність, 4. ГРА - горизонтальна рухова активність, 5. ГрП - повний грумінг, 6. ГрЧ - неповний (частковий) грумінг, 7. ** - $p < 0,05$.

Встановлено статистично значущий сильний зворотний кореляційний зв'язок між ГРА та тривалістю повного грумінгу ($p < 0,05$). Окрім цього, виявлено виражену тенденцію до негативної кореляції між ВРА та тривалістю повного грумінгу. Також, виявлено помітний прямий кореляційний зв'язок між ВРА та кількістю заглядань у нірки. Було зафіксовано тенденцію до

прямого кореляційного зв'язку між тривалістю повного грумінгу та уринацією.

7.2 Кореляційний аналіз показників поведінки та емоційного профілю у піднесеному хрестоподібному лабіринті

Кореляційний аналіз Спірмена показав наявність не менш цікавих зв'язків та закономірностей у структурі поведінкових реакцій тварин між показниками, які визначили у ПХЛ, що вказує на суттєві зміни поведінкової моделі травмованих щурів (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

Матриця кореляційних зв'язків (rs) між показниками поведінки та емоційного профілю експериментальних щурів у 1-у добу у ПХЛ

Показник	ТСВ (с)	ТТВ (с)	ТП (с)	ВП (n)	ВРА (n)	Звіш (n)	Деф (n)	ГрП (с)	ГрЧ (с)
ТСВ (с)	1,0	-0,49	0,18	-0,09	0,28	0,58	0,4	-0,34	-0,06
ТТВ (с)	-0,49	1,0	-0,91 **	0,03	-0,35	0,09	-0,88 **	-0,12	-0,03
ТП (с)	0,18	-0,91 **	1,0	-0,19	0,27	-0,46	0,7	0,34	-0,15
ВП (n)	-0,09	0,03	-0,19	1,0	0,65	0,1	0,1	-0,65	0,09
ВРА (n)	0,28	-0,35	0,27	0,65	1,0	-0,27	0,1	-0,49	-0,58
Звіш (n)	0,58	0,09	-0,46	0,1	-0,27	1,0	0,21	-0,42	0,62
Деф (n)	0,4	-0,88 **	0,7	0,1	0,1	0,21	1,0	0,1	0,49
ГрП (с)	-0,34	-0,12	0,34	-0,65	-0,49	-0,42	0,1	1,0	0,03
ГрЧ (с)	-0,06	-0,03	-0,15	0,09	-0,58	0,62	0,49	0,03	1,0

Примітки: 1. (n) - кількість, 2. (с) - тривалість, 3. ТСВ - тривалість перебування у світлих відсіках, 4. ТТВ - тривалість перебування у темних відсіках, 5. ТП - тривалість перебування на перехресті, 6. ВП - виглядання з перехрестя, 7. ВРА - вертикальна рухова

активність, 8. Звіш - кількість звішувань зі світлих рукавів, 9. Деф - дефекації, 10. ГрП - повний грумінг, 11. ГрЧ - неповний (частковий) грумінг, 12. ** - $p < 0,05$.

Кореляційний аналіз показників 1-ї доби Експ щурів за Спірменом (r_s) дозволив виявити, що найбільш виражений статистично значущий зворотний зв'язок встановлено між показниками, що віддзеркалюють стратегію уникнення небезпеки (табл. 7.7).

Тривалість перебування у темних відсіках демонструвала сильну негативну кореляцію з тривалістю перебування на перехресті, що вказує на чітку поляризацію поведінки між переховуванням та оцінкою обстановки. Крім того, зафіксовано статистично значущий сильний зворотний зв'язок між ТТВ та кількістю болюсів дефекації (табл. 7.7). Такий результат може свідчити про те, що максимальне перебування у захищених зонах супроводжується станом заціпеніння, який гальмує вегетативні прояви.

Поряд із статистично підтвердженими кореляціями, виявлено низку сильних зв'язків, які мають характер виражених тенденцій. Так, спостерігалася тенденція до прямого зв'язку між тривалістю перебування на перехресті та кількістю дефекацій, що підтверджує провокування гострого страху при виході на відкритий простір. Також відзначено помітний прямий зв'язок між ВРА та кількістю виглядань з перехрестя, що об'єднує ці показники в єдиний комплекс орієнтовно-дослідницької активності.

Кореляційний аналіз показників 3-ї доби Експ щурів за Спірменом (r_s) дозволив виявити надзвичайно чітку структуру поведінкових реакцій тварин у тесті ПХЛ. Найбільш виражені статистично значущі зв'язки встановлено між показниками ризикованої поведінки. Кількість звішувань зі світлих рукавів демонструвала абсолютну негативну кореляцію з тривалістю перебування на перехресті. Це вказує на те, що тварини обирають лише одну з двох стратегій ризикованої поведінки: або пасивне спостереження з відносно безпечного перехрестя, або активне звішування у прірву, причому ці дії є взаємовиключними (табл. 7.8).

Таблиця 7.8

Матриця кореляційних зв'язків (rs) між показниками поведінки та емоційного профілю експериментальних щурів на 3-ю добу у ПХЛ

Показник	ТСВ (с)	ТТВ (с)	ТП (с)	ВП (n)	ВРА (n)	Звіш (n)	Деф (n)	ГрП (с)	ГрЧ (с)
ТСВ (с)	1,0	-0,81	-0,07	-0,45	-0,17	0,12	0,66	0,35	0,23
ТТВ (с)	-0,81	1,0	-0,43	-0,05	0,13	0,36	-0,4	-0,67	0,35
ТП (с)	-0,07	-0,43	1,0	0,81 **	0,56	-0,97*	-0,13	0,64	-0,72
ВП (n)	-0,45	-0,05	0,81 **	1,0	0,43	-0,90 **	-0,14	0,62	-0,77
ВРА (n)	-0,17	0,13	0,56	0,43	1,0	-0,58	0,14	0,09	0,09
Звіш (n)	0,12	0,36	-0,97 *	-0,90 **	-0,58	1,0	0	-0,72	0,72
Деф (n)	0,66	-0,4	-0,13	-0,14	0,14	0	1,0	0,39	0,39
ГрП (с)	0,35	-0,67	0,64	0,62	0,09	-0,72	0,39	1,0	-0,66
ГрЧ (с)	0,23	0,35	-0,72	-0,77	0,09	0,72	0,39	-0,66	1,0

Примітки: 1. (n) - кількість, 2. (с) - тривалість, 3. ТСВ - тривалість перебування у світлих відсіках, 4. ТТВ - тривалість перебування у темних відсіках, 5. ТП - тривалість перебування на перехресті, 6. ВП - виглядання з перехрестя, 7. ВРА - вертикальна рухова активність, 8. Звіш - кількість звішувань зі світлих рукавів, 9. Деф - дефекації, 10. ГрП - повний грумінг, 11. ГрЧ - неповний (частковий) грумінг, 12. * - $p < 0,01$, 13. ** - $p < 0,05$.

Також зафіксовано статистично значущий сильний зворотний зв'язок між кількістю виглядань з перехрестя та кількістю звішувань (табл. 7.8).

Окрім цього, виявлено статистично значущий прямий зв'язок між тривалістю перебування на перехресті та кількістю виглядань з перехрестя, що вказує на обережну орієнтовну поведінку, яка пов'язана з оцінкою висоти (табл. 7.8).

Поряд із статистично підтвердженими кореляціями, виявлено низку сильних зв'язків, які мають характер виражених тенденцій. Так, спостерігалася сильна тенденція до зворотного зв'язку між тривалістю перебування у світлих та темних відсіках, що віддзеркалює класичний конфлікт між дослідницькою активністю та прагненням до безпеки. Також відзначено тенденцію до позитивного зв'язку між тривалістю перебування у світлих відсіках та дефекацією, що може свідчити про активацію вегетативних реакцій у відповідь на стресові умови потенційно небезпечних зон лабіринту.

Кореляційний аналіз показників 7-ї доби Експ щурів за Спірменом (r_s) дозволив виявити формування стійких поведінкових патернів, що свідчить про стабілізацію реакцій тварин на стресову ситуацію. Найбільш значущим результатом стало виявлення жорсткої конкуренції між стратегіями безпеки та оцінки середовища (табл. 7.9).

Таблиця 7.9

Матриця кореляційних зв'язків (r) між показниками поведінки та емоційного профілю експериментальних щурів у 7-у добу у ПХЛ

Показник	ТСВ (с)	ТТВ (с)	ТП (с)	ВП (n)	ВРА (n)	Звіш (n)	Деф (n)	ГрП (с)	ГрЧ (с)
ТСВ (с)	1,0	-0,65	0,46	0,2	0,2	0,17	0,5	-0,43	-0,18
ТТВ (с)	-0,65	1,0	-0,94*	0,1	-0,07	-0,18	0,1	-0,36	-0,15
ТП (с)	0,46	-0,94*	1,0	-0,1	0,06	0,17	-0,29	0,51	0,06
ВП (n)	0,2	0,1	-0,1	1,0	0,95*	0,58	0,33	-0,58	-0,89 **
ВРА (n)	0,2	-0,07	0,06	0,95*	1,0	0,46	0,11	-0,46	-0,85 **
Звіш (n)	0,17	-0,18	0,17	0,58	0,46	1,0	0,58	0	-0,26
Деф (n)	0,5	0,1	-0,29	0,33	0,11	0,58	1,0	-0,58	-0,1

Продовження табл. 7.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ГрП (с)	-0,43	-0,36	0,51	-0,58	-0,46	0	-0,58	1,0	0,6
ГрЧ (с)	-0,18	-0,15	0,06	-0,89 **	-0,85 **	-0,26	-0,1	0,6	1,0

Примітки: 1. (n) - кількість, 2. (с) - тривалість, 3. ТСВ - тривалість перебування у світлих відсіках, 4. ТТВ - тривалість перебування у темних відсіках, 5. ТП - тривалість перебування на перехресті, 6. ВП - виглядання з перехрестя, 7. ВРА - вертикальна рухова активність, 8. Звіш - кількість звішувань зі світлих рукавів, 9. Деф - дефекації, 10. ГрП - повний грумінг, 11. ГрЧ - неповний (частковий) грумінг, 12. * - $p < 0,01$, 13. ** - $p < 0,05$.

Встановлено статистично значущий дуже сильного ступеню зворотний зв'язок між тривалістю перебування у темних відсіках та на перехресті. Це підтверджує, що на 7-у добу тварини або обирають тривожну стратегію уникнення (перебувають у темряві), або завмирання на місці (залишаються на перехресті, куди їх і посадили) (табл. 7.9).

Окрім цього, виявлено статистично значущий сильний прямий зв'язок між ВРА та кількістю виглядань з перехрестя (табл. 7.9). Це вказує на те, що ці два показники формують єдиний нерозривний комплекс орієнтовно-дослідницької активності, спрямованої на вивчення потенційної небезпеки.

Цікавим є виявлений статистично значущий сильний зворотний зв'язок між тривалістю неповного грумінгу та кількістю виглядань з перехрестя, а також з ВРА (табл. 7.9). Це свідчить про те, що високий рівень тривожності на цьому етапі ефективно пригнічує будь-яку дослідницьку активність.

Поряд із статистично підтвердженими даними, спостерігалася помітна тенденція до негативної кореляції між тривалістю перебування у світлих та темних відсіках, що є класичним показником тривожності. Також відзначено тенденцію до прямого зв'язку між дефекацією та кількістю звішувань (табл. 7.9).

Кореляційний аналіз показників 14-ї доби Експ щурів за Спірменом (rs) дозволив виявити значущі зміни у структурі поведінкових реакцій, які свідчать про перехідний етап адаптації (табл. 7.10).

Таблиця 7.10

Матриця кореляційних зв'язків (rs) між показниками поведінки та емоційного профілю експериментальних щурів у 14-у добу у ПХЛ

Показник	ТСВ (с)	ТТВ (с)	ТП (с)	ВП (n)	ВРА (n)	Звіш (n)	Деф (n)	ГрП (с)	ГрЧ (с)
ТСВ (с)	1,0	-0,81 **	0,52	-0,3	-0,39	0,25	0	-0,47	-0,29
ТТВ (с)	-0,81 **	1,0	-0,91 **	0,1	0,8	-0,34	0	0,35	-0,09
ТП (с)	0,52	-0,91 **	1,0	0,1	-0,89 **	0,32	0	-0,1	0,29
ВП (n)	-0,3	0,1	0,1	1,0	0,21	0,42	0	0,89**	0,88**
ВРА (n)	-0,39	0,8	-0,89 **	0,21	1,0	-0,3	-0,22	0,33	-0,09
Звіш (n)	0,25	-0,34	0,32	0,42	-0,3	1,0	0,78	0,38	0,46
Деф (n)	0	0	0	0	-0,22	0,78	1,0	0,21	0
ГрП (с)	-0,47	0,35	-0,1	0,89 **	0,33	0,38	0,21	1,0	0,64
ГрЧ (с)	-0,29	-0,09	0,29	0,88 **	-0,09	0,46	0	0,64	1,0

Примітки: 1. (n) - кількість, 2. (с) - тривалість, 3. ТСВ - тривалість перебування у світлих відсіках, 4. ТТВ - тривалість перебування у темних відсіках, 5. ТП - тривалість перебування на перехресті, 6. ВП - виглядання з перехрестя, 7. ВРА - вертикальна рухова активність, 8. Звіш - кількість звішувань зі світлих рукавів, 9. Деф - дефекації, 10. ГрП - повний грумінг, 11. ГрЧ - неповний (частковий) грумінг, 12. ** - $p < 0,05$.

Встановлено статистично значущий сильний прямий зв'язок між кількістю виглядань з перехрестя та тривалістю повного і часткового грумінгу. (табл. 7.10). Це може вказувати на зв'язок тривожності та компульсивної поведінки задля заспокоєння.

Також зберіглася та посилилася статистично значуща негативна кореляція між тривалістю перебування у темних відсіках та на перехресті, що підтверджує стабільність вибору тваринами стратегії безпеки або завмирання (табл. 7.10).

Окрім того, виявлено статистично значущий сильний зворотний зв'язок між ВРА та перебуванням на перехресті. Також помічено, що вертикальні стійки реалізуються переважно у захищених темних рукавах, про що говорить сильна позитивна тенденція між ВРА та ТТВ (табл. 7.10).

Поряд із статистично підтвердженими даними, спостерігалася сильна тенденція до позитивного зв'язку між дефекацією та кількістю звішувань.

Кореляційний аналіз показників 21-ї доби Експ щурів за Спірменом (rs) виявив цікавий зв'язок поведінкових патернів тварин щодо подолання тривожності (табл. 7.11).

Таблиця 7.11

Матриця кореляційних зв'язків (rs) між показниками поведінки та емоційного профілю експериментальних щурів у 21-у добу у ПХЛ

Показник	ТСВ (с)	ТТВ (с)	ТП (с)	ВП (n)	ВРА (n)	Звіш (n)	Деф (n)	ГрП (с)	ГрЧ (с)
ТСВ (с)	1,0	-0,97 *	- 0,47	0,84**	0,72	-0,13	-0,53	-0,32	-0,38
ТТВ (с)	-0,97*	1,0	0,31	-0,84 **	-0,58	0,13	0,66	0,29	0,38
ТП (с)	-0,47	0,31	1,0	-0,63	-0,7	0,13	0,13	0,41	0,23

Продовження табл. 7.11

ВП (n)	0,84**	-0,84 **	- 0,63	1,0	0,67	-0,32	-0,63	-0,21	-0,21
ВРА (n)	0,72	-0,58	-0,7	0,67	1,0	-0,57	-0,14	0,06	-0,28
Звіш (n)	-0,13	0,13	0,13	-0,32	-0,57	1,0	0,2	-0,65	0,13
Деф (n)	-0,53	0,66	0,13	-0,63	-0,14	0,2	1,0	0,39	0,65
ГрП (с)	-0,32	0,29	0,41	-0,21	0,06	-0,65	0,39	1,0	0,54
ГрЧ (с)	-0,38	0,38	0,23	-0,21	-0,28	0,13	0,65	0,54	1,0

Примітки: 1. (n) - кількість, 2. (с) - тривалість, 3. ТСВ - тривалість перебування у світлих відсіках, 4. ТТВ - тривалість перебування у темних відсіках, 5. ТП - тривалість перебування на перехресті, 6. ВП - виглядання з перехрестя, 7. ВРА - вертикальна рухова активність, 8. Звіш - кількість звішувань зі світлих рукавів, 9. Деф - дефекації, 10. ГрП - повний грумінг, 11. ГрЧ - неповний (частковий) грумінг, 12. * - $p < 0,01$, 13. ** - $p < 0,05$.

Найбільш виражений статистично значущий зв'язок встановлено між тривалістю перебування у світлих та темних відсіках. Цей майже абсолютний негативний зв'язок свідчить про те, що поведінка тварин у цьому періоді стає бінарною, тобто вони чітко обирають між стратегією безпеки (ТТВ) та ризику (ТСВ), без проміжних вагань (табл. 7.11).

Важливим результатом є статистично значущий прямий зв'язок між кількістю виглядань з перехрестя та тривалістю перебування у світлих відсіках. Це вказує на те, що виглядання у простір є предиктором подальшого виходу у відкриті рукави лабіринту, тобто ці дві дії формують єдину стратегію дослідницької поведінки. Відповідно, виглядання негативно корелювало з перебуванням у темних відсіках (табл. 7.11).

Поряд із статистично значущими результатами, зафіксовано низку сильних тенденцій. Так, спостерігалася виражена тенденція до прямого зв'язку між ВРА та ТСВ, що може свідчити про активацію орієнтовної поведінки у цей період. Також відзначено тенденцію до позитивного зв'язку між дефекацією та неповним грумінгом (табл. 7.11).

Кореляційний аналіз показників 28-ї доби Експ щурів за Спірменом (rs) демонструє остаточну стабілізацію та відновлення поведінкових стратегій тварин (табл. 7.12).

Таблиця 7.12

Матриця кореляційних зв'язків (rs) між показниками поведінки та емоційного профілю експериментальних щурів на 28-у добу у ПХЛ

Показник	ТСВ (с)	ТТВ (с)	ТП (с)	ВП (n)	ВРА (n)	Звіш (n)	Деф (n)	ГрП (с)	ГрЧ (с)
ТСВ (с)	1,0	-0,90 **	0,84 **	-0,13	0,58	-0,21	0,42	0,19	-0,14
ТТВ (с)	-0,90 **	1,0	-0,99 *	0,4	-0,48	-0,11	-0,32	-0,4	0
ТП (с)	0,84 **	-0,99*	1,0	-0,39	0,44	0,21	0,21	0,32	0,14
ВП (n)	-0,13	0,4	-0,39	1,0	-0,54	-0,32	0,32	-0,54	0,39
ВРА (n)	0,58	-0,48	0,44	-0,54	1,0	-0,11	-0,32	-0,11	-0,38
Звіш (n)	-0,21	-0,11	0,21	-0,32	-0,11	1,0	-0,25	0	0,62
Деф (n)	0,42	-0,32	0,21	0,32	-0,32	-0,25	1,0	0,53	-0,21
ГрП (с)	0,19	-0,4	0,32	-0,54	-0,11	0	0,53	1,0	-0,5
ГрЧ (с)	-0,14	0	0,14	0,39	-0,38	0,62	-0,21	-0,5	1,0

Примітки: 1. (n) - кількість, 2. (с) - тривалість, 3. ТСВ - тривалість перебування у світлих відсіках, 4. ТТВ - тривалість перебування у темних відсіках, 5. ТП - тривалість перебування на перехресті, 6. ВП - виглядання з перехрестя, 7. ВРА - вертикальна рухова активність, 8. Звіш - кількість звішувань зі світлих рукавів, 9. Деф - дефекації, 10. ГрП - повний грумінг, 11. ГрЧ - неповний (частковий) грумінг, 12. * - $p < 0,01$, 13. ** - $p < 0,05$.

Найбільш значущим результатом є встановлення майже абсолютного зворотного зв'язку між тривалістю перебування у темних відсіках та на перехресті. Цей зв'язок є найсильнішим за весь період спостереження і

свідчить про те, що наприкінці відновлювального періоду завмирання на перехресті стає основною альтернативою темним рукавам.

Також важливим результатом є статистично значущий сильний прямий зв'язок між перебуванням у світлих відсіках та на перехресті. Це вказує на те, що тварини, які довше залишаються на перехресті, з високою ймовірністю обирають ризиковану поведінку, яка реалізується через дослідження відкритих рукавів. Відповідно, зафіксовано сильний негативний зв'язок між ТСВ та ТТВ (табл. 7.12).

Поряд із статистично підтвердженими даними, виявлено низку цікавих тенденцій, які доповнюють картину. Спостерігається помітна тенденція до позитивного зв'язку між тривалістю неповного грумінгу та кількістю звішувань. Це може свідчити про те, що навіть у віддаленому періоді травми активна ризикована поведінка супроводжується елементами тривожності, які компенсуються короткими і непослідовними актами грумінгу. Також відзначено тенденцію до прямого зв'язку між ВРА та перебуванням у світлих відсіках, що підтверджує відновлення дослідницької активності у відкритому просторі (табл. 7.12).

7.3 Аналіз показників поведінки та емоційного профілю у тесті «Відкрите поле» та «Піднесений хрестоподібний лабіринт»

Після детального аналізу кореляційних зв'язків на кожному етапі експерименту, важливим завданням стало узагальнення загальної траєкторії поведінкових змін у піддослідних тварин. З метою виявлення часової залежності та стійкості патологічних і компенсаторних реакцій було застосовано дисперсійний аналіз за Фрідманом. Такий підхід дав змогу не лише констатувати наявність змін у конкретні дні, але й статистично підтвердити системний характер трансформації поведінкових стратегій - від гострої реакції на стрес у ранній період до формування стабільних патернів поведінки на етапі віддалених наслідків нейротравми.

Аналіз динаміки поведінкових реакцій у тесті «Відкрите поле» за допомогою критерію Фрідмана виявив статистично значущі зміни більшості показників протягом 28 діб спостереження (табл. 7.13).

Таблиця 7.13

Динаміка показників поведінки щурів у тесті «Відкрите поле» за допомогою критерію Фрідмана протягом періоду спостереження (Me [n=6])

Доба	1	3	7	14	21	28	Критерій Фрідмана	p
Показник								
ВРА (n)	12,5	7	4	2,5	1	2	27,8	< 0,001
ГРА (n)	34	25	19	11	6,5	12,5	28,88	< 0,001
Нірки (n)	7	3,5	4	2	1,5	3	20,92	< 0,001
ГрП (с)	3	10	25	19	24,5	12,5	27,9	< 0,001
ГрЧ (с)	5	10,5	8,5	7	8,5	5	23,84	< 0,001
Дефек (n)	2	1	1	1	1	2	11,59	< 0,05
Урин (n)	1	1	1	1	0	1	8,75	> 0,05

Примітки: 1. (n) - кількість, 2. (с) - тривалість, 3. ВРА - вертикальна рухова активність, 4. ГРА - горизонтальна рухова активність, 5. ГрП - повний грумінг, 6. ГрЧ - неповний (частковий) грумінг.

Найбільш виражене пригнічення демонструвала сфера активної поведінки. ГРА вірогідно знижувалася ($X^2_{\Gamma} = 28,88$; $p < 0,001$), досягаючи мінімуму на 21-у добу, з частковим відновленням на 28-у добу. Аналогічну динаміку продемонструвала ВРА ($X^2_{\Gamma} = 27,80$; $p < 0,001$), медіана якої знизилася на 92 % з 1-ї по 21-у добу. Паралельно з цим відбувалося значуще пригнічення дослідницької активності, оціненої за кількістю заглядань у нірки ($X^2_{\Gamma} = 20,92$; $p < 0,001$), показники якої зменшились на 79% актів у найгостріші періоди.

Показники грумінгу мали протилежний тренд, виконуючи компенсаторну функцію. Тривалість повного грумінгу значущо зростала ($X^2_{\tau} = 27,90$; $p < 0,001$), досягаючи пікових значень на 7-у добу (табл. 7.13). Тривалість неповного грумінгу також зазнала суттєвих змін ($X^2_{\tau} = 23,84$; $p < 0,001$), утримуючись на підвищеному рівні в проміжні терміни спостереження.

Серед вегетативних проявів тривожності статистично значущі зміни зазнала лише дефекація ($X^2_{\tau} = 11,59$; $p < 0,05$), динаміка якої мала хвилеподібний характер. Водночас рівень уринації залишався відносно стабільним протягом усього експерименту ($X^2_{\tau} = 8,75$; $p > 0,05$).

Статистичний аналіз динаміки поведінки щурів у тесті «Піднесений хрестоподібний лабіринт» за критерієм Фрідмана підтвердив суттєвий вплив фактора часу на структуру тривожності та дослідницької активності (табл. 7.14).

Таблиця 7.14

Динаміка показників поведінки щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті за допомогою критерію Фрідмана протягом періоду спостереження (Me [n=6])

Доба	1	3	7	14	21	28	Критерій Фрідмана	p
Показник								
ТСВ (с)	21	20,5	6,5	14	25,5	10,5	22,95	< 0,001
ТТВ (с)	143,5	149	167,5	147,5	141	155,5	22,29	< 0,001
ТП (с)	16,5	10,5	7,5	18	14,5	14	15,89	< 0,01
ВП (n)	5	3	1,5	2,5	2	2	23,38	< 0,001
ВРА (n)	9	3	2,5	3	2	3	19,49	< 0,01
Звіш (n)	3	3	2	2,5	3	2	16,63	< 0,01
Деф (n)	1,5	1	2,5	2	1	1	19,01	< 0,01
ГрП (с)	31	17,5	10	17	13	13,5	18,47	< 0,01

Продовження табл. 7.14

ГрЧ (с)	10,5	9,5	9,5	12	13,5	8,5	10,93	> 0,05
---------	------	-----	-----	----	------	-----	--------------	--------

Примітки: 1. (n) - кількість, 2. (с) - тривалість, 3. ТСВ - тривалість перебування у світлих відсіках, 4. ТТВ - тривалість перебування у темних відсіках, 5. ТП - тривалість перебування на перехресті, 6. ВП - виглядання з перехрестя, 7. ВРА - вертикальна рухова активність, 8. Звіш - кількість звішувань зі світлих рукавів, 9. Деф - дефекації, 10. ГрП - повний грумінг, 11. ГрЧ - неповний (частковий) грумінг.

Найбільш виражену динаміку продемонстрували часові характеристики перебування у рукавах лабіринту. ТСВ статистично значущо змінювалася ($X^2_{\tau} = 22,95$; $p < 0,001$), досягаючи мінімальних значень на 7-у добу, що свідчить про пік тривожності у цей період. Тоді як, ТТВ вірогідно зростав у зазначені терміни ($X^2_{\tau} = 22,29$; $p < 0,001$), досягаючи максимуму на 7-у добу (табл. 7.14). Час перебування на перехресті змінювався хвилеподібно ($X^2_{\tau} = 15,89$; $p < 0,01$), віддзеркалюючи нестабільність процесу прийняття рішень.

Активна дослідницька поведінка зазнала значного пригнічення вже після першої доби спостереження. Кількість виглядань з перехрестя різко знизилася ($X^2_{\tau} = 23,38$; $p < 0,001$) у наступні терміни (табл. 7.14). Аналогічне падіння продемонструвала ВРА ($X^2_{\tau} = 19,49$; $p < 0,01$). Показник ризикованої поведінки (кількість звішувань) також виявив статистично значущу динаміку ($X^2_{\tau} = 16,63$; $p < 0,01$) зі зниженням активності в проміжні терміни.

Динаміка грумінгу у ПХЛ відрізнялася від такої у «Відкритому полі». Тривалість повного грумінгу була максимальною у першу добу, після чого статистично значущо знизилася ($X^2_{\tau} = 18,47$; $p < 0,01$) і залишалася на стабільно нижчому рівні (табл. 7.14). Водночас тривалість неповного грумінгу не виявила статистично значущих змін ($X^2_{\tau} = 10,93$; $p > 0,05$), що вказує на стабільне збереження цього показника як реакції на стрес відкритого простору.

Рівень емоційної напруги, оцінений за кількістю болюсів дефекації, суттєво змінювався протягом експерименту ($X^2_{\tau} = 19,01$; $p < 0,01$), досягаючи

найвищих значень на 7-у добу, що збігається з періодом максимального уникнення світлих відсіків.

Висновки до розділу 7

Результати статистичного аналізу підтверджують, що вплив пВІНТ викликає стійкі порушення поведінки та емоційного стану, які мають чіткий фазний характер. У гострому періоді (1-3 доба) домінувала конкуренція між тривогою та потребою у комфорті. Спостерігалось пригнічення дослідницьких реакцій, зростання вегетативних проявів та фрагментація грумінгу. Згодом жорстка структура кореляційних зв'язків поступилась місцем індивідуальній варіабельності та пошуку адаптивних моделей.

Визначено, що час має вирішальний вплив на динаміку змін поведінки. Орієнтовно-дослідницька активність прогресивно згасала з часом, а комфортна поведінка набувала ознак компенсаторного механізму. До 28-ї доби відбулася стабілізація поведінкових стратегій із чіткою поляризацією на активний та пасивний типи реагування. Це свідчить про завершення відновлювальних процесів та формування стійких механізмів психологічної адаптації до травми.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Варто ще раз підкреслити особливу підступність та небезпеку для здоров'я повторюваного впливу ВХ, фізична природа якої суттєво відрізняється від інших видів травм через наявність фаз різкого підвищення та зниження тиску [13, 28]. Такі ураження часто відносять до категорії «невидимих», оскільки ВХ здатна викликати значні зміни внутрішньочерепного тиску та деформацію мозкових структур навіть за відсутності зовнішніх ушкоджень черепа [28]. Постраждалі можуть не надавати належної уваги своєму стану одразу після інциденту, проте запуснені біомеханічні зміни ініціюють каскад вторинних патологічних реакцій, таких як нейрозапалення, оксидативний стрес та мітохондріальна дисфункція, що розгортаються протягом годин або днів після травми [47, 48].

Наслідком цих мікроструктурних та біохімічних порушень стають стійкі розлади поведінки та когнітивних функцій, які можуть бути необоротними у віддаленому періоді. Серед ключових поведінкових змін при пВІНТ відмічають емоційну дисрегуляцію, підвищений рівень тривожності та депресивну поведінку, що підтверджується експериментальними даними [24, 138]. До когнітивних дефіцитів відносять погіршення просторової та епізодичної пам'яті, зниження уваги та здатності до навчання, що пов'язано з ушкодженням гіпокампу та префронтальної кори [81, 135]. Перелічені неврологічні симптоми, посилені хронічним болем та порушеннями сну, призводять до соціальної дезадаптації та втрати працездатності, суттєво знижуючи якість життя [121].

Задля поглиблення розуміння патогенезу пВІНТ критично необхідними є експериментальні дослідження на тваринних моделях, які дозволяють контролювати параметри вибухового впливу та точно оцінювати терапевтичні

стратегії [78, 79]. Саме використання валідованих поведінкових тестів, таких як «Відкрите поле» чи «Піднесений хрестоподібний лабіринт», дає змогу об'єктивно зафіксувати динаміку психоневрологічних порушень, які важко діагностувати традиційними методами [152, 158, 175].

В свою чергу, будь-яке експериментальне дослідження вимагає чіткого планування зі встановленням мети, завдань та дизайну, що відповідатимуть сучасному рівню обізнаності з проблеми та біоетичним вимогам поводження із тваринами. Представлена експериментальна робота виконана з дотриманням перелічених вимог, що підтверджено відповідними витягами та первинною документацією.

Для комплексного розуміння патогенезу пВІНТ було застосовано мультимодальний підхід, що поєднав морфологічні та поведінкові методи [147].

Такий комплексний підхід, що поєднує оригінальну модель травми, класичні гістологічні методи та чутливі поведінкові тести, дозволив отримати цілісну картину патологічних змін при пВІНТ.

Обрані для дослідження терміни, а саме дослідження у 1-у, 3-ю, 7-у, 14-у, 21-у та 28-у доби, відповідають розподілу на гострий (1-7-а доба) та ранній (14-28-а доба) посттравматичний період. Такий часовий діапазон дозволив охопити всі фази розвитку патологічного процесу - від первинної альтерації та гострого запалення до розвитку компенсаторних реакцій.

Реалізуючи зазначений мультимодальний підхід, першочергову увагу ми приділили гістологічній оцінці гіпокампа та мозочка. Вибір цих структур мозку зумовлений тим, що вони демонструють надзвичайно високу чутливість до впливу ВХ. Як свідчать дані сучасної літератури, саме ушкодження нейронів, гліальних клітин та елементів мікроциркуляторного русла у цих інтегративних центрах лежить в основі порушень пам'яті, моторної дисфункції та розвитку тривожно-депресивних станів [6, 172].

Доведено, що навіть низькорівневий вибуховий вплив може викликати субклінічні форми травми та призводити до прихованого, але прогресуючого

ушкодження тканини мозку [108]. Тому дослідження патоморфологічних маркерів пВІНТ саме у цих зонах має дозволити нам глибше зрозуміти матеріальний субстрат подальших когнітивних та поведінкових розладів.

Задля виявлення первинних специфічних ознак ушкодження головного мозку ВХ ми провели детальне гістологічне дослідження взірців гіпокампа та мозочка, починаючи вже через 30 хвилин після впливу ВХ. Адже вважаємо, що фіксація ранніх змін є ключем до розуміння пускових механізмів патогенезу. В результаті застосування світлооптичної мікроскопії ми довели, що трикратний вплив ВХ з тиском, що відповідає легкій пВІНТ ($31,6 \pm 4,8$ кПа), в умовах нашого експерименту призвів до швидкого розвитку дифузного ушкодження нейронів та розладів мікроциркуляції. Ознаками цих змін стали розвиток гострого каріопікнозу, гіпохромії нейронів та поява периваскулярного і перицелюлярного набряку вже у перші години після травми, що співпадає з результатами інших дослідників [3, 6].

Зазначене вказує на раннє порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру та мікроциркуляції. Аналогічні результати описані в низці експериментальних робіт, де після повторюваного вибухового впливу спостерігали посилення судинної дисфункції, набряк та метаболічну дестабілізацію нейронів гіпокампа [4, 6].

Важливим для розкриття динаміки патологічного процесу стало виявлення чіткої часової залежності морфологічних змін. У гіпокампі ушкодження проявлялося збереженням явищ хроматолізу та формуванням ішемічно-дистрофічних осередків. Легка за ступенем тяжкості травма, яка клінічно часто залишається непоміченою, на гістологічному рівні демонструвала добре помітні дистрофічні зміни нейронів пірамідального шару. Це підтверджує дані інших дослідників про те, що пВІНТ ініціює складний каскад вторинних ушкоджень, включаючи оксидативний стрес та нейрозапалення, навіть за відсутності макроскопічних ознак травми [4, 64].

Окрім вивчення патології гіпокампа, на експериментальній моделі пВІНТ нам вдалося простежити специфіку ураження мозочка, що дозволяє

зрозуміти механізми розвитку моторних та координаторних порушень. Встановлено, що найбільш чутливими до дії ВХ виявилися клітини Пуркінє, які демонстрували ознаки гіпохромії та каріопікнозу протягом усього періоду спостереження [176]. Особливістю реакції мозочка став динамічний характер набряку: перичелюлярний набряк у зоні шару Пуркінє наростав до 3-ї доби, після чого його інтенсивність знижувалася, поступаючись місцем стійким судинним порушенням. Зокрема, на 7-у, 21-у та 28-у добу ми фіксували виражене повнокрів'я судин, що свідчить про розвиток хронічної циркуляторної гіпоксії [177].

Важливим для майбутніх порівнянь патогістологічних результатів, отриманих після експериментальної пВІНТ, слід визначити відмінності між механізмами, які призводять до порушень при різних видах ЧМТ. На відміну від механічних травм, де ушкодження часто локалізуються в зонах удару та протиудару, дія ВХ характеризується проходженням фронту хвилі через всі структури мозку, викликаючи дифузні зміни [3]. Підтвердженням цьому стали отримані нами результати, які демонстрували патологічні зміни, що охоплювали всі шари гіпокампа та кори мозочка.

В посттравматичному періоді архітектоніка гіпокампу та мозочку Експ щурів суттєво відрізнялася від Контр групи. У віддалені терміни (21-а та 28-а доба) ми спостерігали збереження циркуляторних та дистрофічних розладів, що збігається з даними дослідників [6]. Ці стійкі структурні зміни можуть розглядатися як морфологічний субстрат довготривалих когнітивних та моторних дефіцитів, а виявлені феномени (гіпохромія та каріопікноз клітин Пуркінє і пірамідних нейронів) - слугувати специфічними біомаркерами повторюваної вибухо-індукованої нейротравми.

В зазначені терміни посттравматичного періоду, досліджували поведінкові функції головного мозку та оцінювали рівні збудливості, реактивності та адаптаційних можливостей тварин.

Тест «Відкрите поле» є методом оцінки тривожної та орієнтовно-дослідницької поведінки тварин. Він дозволяє аналізувати емоційний стан,

рівень активності та адаптаційні реакції щурів після пВІНТ. Зокрема, вертикальна та горизонтальна рухова активність відображають реакцію на нове середовище [158, 175]. Додаткові індикатори, як частота заглядань у нірки або тривалість грумінгу, допомагають детальніше оцінити рівень тривоги, емоційність та розвиток нав'язливої поведінки у щурів з пВІНТ [158, 162, 163, 164].

Аналіз отриманих результатів продемонстрував чітку фазовість змін поведінкової активності. У гострому періоді (1-7-а доба) спостерігали виражене психомоторне збудження тварин Експ групи. Це підтверджується достовірним збільшенням ВРА на 230% ($p < 0,01$) у 1-у добу, 191% ($p < 0,01$) у 3-ю та 60% ($p < 0,01$) у 7-у добу порівняно з інтактними тваринами. Значуще зростання ВРА фіксувалося і відносно контрольної групи, зокрема на 1-у добу показник був вищим на 114% ($p < 0,01$).

Аналогічна тенденція простежувалася і щодо ГРА. Показники ГРА перевищували рівень Інт тварин на 130% ($p < 0,01$) у 1-у, 47% ($p < 0,01$) у 3-ю та 20% ($p < 0,01$) у 7-у добу дослідження. При порівнянні з контрольною групою також виявлено достовірне підвищення ГРА на 58% ($p < 0,01$) у 1-у, на 44% ($p < 0,01$) у 3-ю та на 23% ($p < 0,01$) у 7-у добу.

Отже, підвищення ВРА та ГРА у перші дні після пВІНТ (1-7-а доба) можна інтерпретувати як реакцію гіперзбудливості та тривожності, яка виникає у відповідь на нове середовище та стресову дію ВХ. Таке зростання рухової активності є проявом підвищеної орієнтовно-дослідницької поведінки, що узгоджується з літературними даними про роль ВРА як маркера емоційної напруги та гіперреактивності [158, 162, 175].

Проте, у ранньому посттравматичному періоді динаміка змінилася на діаметрально протилежну. Починаючи з 14-ї доби, фіксувалося достовірне пригнічення рухової активності: ГРА знизилася на 45-61% ($p < 0,01$) відносно Інт групи, а ВРА - на 29-44% ($p < 0,01$) у порівнянні з Контр та Інт групами. Таке зниження активності свідчить про виснаження адаптаційних механізмів, втрату дослідницького інтересу та розвиток стану дезадаптації. Ця динаміка

безпосередньо пов'язана з кумулятивними ефектами повторюваного впливу ВХ, які призводять до нейрозапалення, аксональних ушкоджень та порушення роботи лімбічних структур, що контролюють емоційно-мотиваційну сферу [19, 165, 178, 179].

Дослідницьку поведінку також оцінювали за кількістю заглядань у нірки. Характерно, що у 1-у добу цей показник різко зростає (на 91% ($p < 0,05$) більше за показники Інт групи), що на тлі загального збудження може свідчити про прагнення тварини сховатися або уникнути небезпеки [158]. Натомість, у віддалені терміни (14-28-а доба) спостерігалось глибоке пригнічення цього рефлексу (зниження на 47-79% ($p < 0,01$), що підтверджує формування депресивноподібної поведінки та зниження когнітивного інтересу до дослідження простору [158].

Особливу увагу було приділено аналізу грумінгу як маркеру емоційного стресу та компульсивної поведінки [160]. Було виявлено специфічні зміни у структурі цього акту. Так, тривалість повного грумінгу в 1-у добу була достовірно зниженою (на 63% ($p < 0,01$) відносно Інт), що є ознакою гострої тривоги. Однак, починаючи з 3-ї і до 28-ї доби, спостерігалось аномальне зростання тривалості повного грумінгу, яке досягало піку на 21-шу добу (на 386% ($p < 0,01$) більше відносно Інт).

Паралельно з цим, починаючи з 3-ї доби, фіксувалось стабільне зростання тривалості неповного грумінгу (на 109-233% ($p < 0,01$)). Якісний аналіз показав, що такий грумінг мав переривчастий характер і обмежувався одними й тими ж ділянками тіла.

Отже, збереження підвищеної тривалості неповного грумінгу протягом усього посттравматичного періоду відображає формування хронічного стресового стану, виражену тривожність та зниження адаптивної здатності тварин. Такий патерн поведінки інтерпретується науковцями як формування нав'язливих (компульсивних) реакцій, що виконують роль компенсаторного механізму для зниження рівня емоційної напруги. Відповідно, ця стереотипна активність може розглядатися як експериментальний аналог та діагностичний

маркер obsесивно-компульсивних розладів, що цілком узгоджується з даними літератури щодо наслідків повторюваного вибухового впливу [164, 165].

Варто зазначити, що вегетативний супровід стресової реакції (кількість актів дефекації та уринації) не зазнав суттєвих змін протягом майже всього періоду спостереження, за винятком 7-ї доби, де відмічено зниження дефекації (на 59-61% ($p < 0,05$) відносно Контр та Інт). Це свідчить про те, що в умовах даної моделі пВІНТ поведінкові порушення проявляються переважно у змінах рухової та дослідницької активності, а не у вегетативній дисрегуляції [150].

Таким чином, результати тесту «Відкрите поле» свідчать, що пВІНТ викликає двофазні зміни поведінки: стан гіперреактивності та тривожного збудження в гострому періоді (1-7-а доба) змінюється пригніченням орієнтовно-дослідницької активності та розвитком стійких компульсивних розладів у ранньому посттравматичному періоді (14-28-а доба) [165].

Піднесений хрестоподібний лабіринт є класичним тестом для оцінки тривожності та емоційної регуляції у тварин. Він базується на суперечності між бажанням досліджувати відкритий простір та інстинктивною потребою уникати потенційної загрози. Тривалість перебування у відкритих чи закритих рукавах, а також у центральній частині лабіринту дає змогу оцінити рівень тривоги та здатність до адаптації [152, 180, 181, 182]. У дослідженнях ВІНТ було продемонстровано, що ПХЛ ефективно виявляє зміни у тривожній поведінці [183]. Причому, у самців мишей було виявлено більш значне посилення тривоги, ніж у самок [183].

В результаті дослідження поведінки у ПХЛ, який за своєю конструкцією стимулює тварин до вирішення конфлікту між обстеженням нових територій та уникненням небезпечних відкритих просторів [152], ми встановили специфічні зміни стратегії поведінки щурів Експ групи. На відміну від класичної реакції тривоги (уникнення відкритого простору), травмовані тварини проводили достовірно більше часу у світлих рукавах лабіринту протягом майже всього періоду спостереження: на 1-у (+422% ($p < 0,01$), 3-ю (+173% ($p < 0,01$), 14-у (+213% ($p < 0,01$) та 21-у (+543% ($p < 0,01$) добу. Це

свідчить про парадоксальну відсутність страху, розгальмування поведінки та порушення оцінки ризиків, що є ознакою когнітивного дефіциту та імпульсивності, характерних для вибухової нейротравми [165].

Віддзеркаленням цього процесу стало скорочення часу перебування у закритих рукавах, особливо на 14-у та 21-у добу. Тобто, у травмованих щурів спостерігалось пригнічення природних захисних рефлексів та інстинкту самозбереження [159].

Водночас, важливою особливістю поведінкового патерну стало значне збільшення часу перебування на перехресті лабіринту, особливо на 14-у, 21-у та 28-у добу. Така поведінка, поєднана з високою кількістю виглядань з перехрестя, вказує на стан «завмирання» або нездатність прийняти рішення в ситуації конфлікту мотивацій.

У військовій психології подібні реакції класифікують як Acute Stress Reaction (ASR) або combat stress reaction (CSR), коли через сильний стрес реагування на зовнішні стимули стає загальмованим, а рухова активність знижується до мінімуму [167, 184]. У такому разі збільшена тривалість перебування на перехресті відображає період, коли система страху та орієнтації втратила свою нормальну регуляцію, і тварина демонструє певне «замороження» в екстремальній ситуації.

Про високий рівень психомоторного збудження Експ тварин свідчило й значне підвищення кількості звішувань за межі відкритих рукавів, яке поступово наростало і досягло піку на 21-у добу (на 65% ($p < 0,01$) більше за Контр). Цей висновок узгоджується з дослідженнями, які повідомляли про те, що пВІНТ провокує розвиток гіперактивності та зниження обережності, що може бути наслідком дисфункції префронтальної кори та її гальмівного впливу на мигдалину [166]. Загалом, отримані дані повністю узгоджуються з сучасними уявленнями про те, що у тварин після пВІНТ формуються поведінкові патерни, подібні до симптомів підвищеної тривоги та порушення орієнтації у просторі [159, 166].

В ПХЛ також виявили глибокі порушення грумінгової поведінки. На відміну від тесту «Відкрите поле», у лабіринті спостерігалось збільшення тривалості повного грумінгу. Найбільші зміни фіксувалися у гострому періоді, зокрема на 1-у добу показник різко зріс на 350% ($p < 0,01$) порівняно з Інт та на 250% ($p < 0,01$) порівняно з Контр групами. Проте найбільш показовим стало стабільне та значне зростання тривалості неповного грумінгу протягом усього експерименту з 1-ї по 28-у добу (перевищення показників інтактних тварин становило від 90% до 328%, $p < 0,01-0,05$). Така стереотипна поведінка, коли тварина починає вмиватися, але не завершує акт, є потужним маркером емоційної напруги та розвитку компульсивних станів [160, 164].

Також, дослідження вегетативної складової поведінки показало, що емоційність була підвищеною у щурів Експ групи, про що свідчила динаміка уринацій та дефекацій. Кількість актів дефекації мала хвилеподібний характер із піком на 7-у добу, що відображає гостру вегетативну реакцію на стрес. Водночас кількість уринацій поступово зростала, досягаючи максимуму на 14-у та 21-у добу, що вказує на хронізацію стресу та стійке порушення балансу вегетативної нервової системи у віддаленому періоді [150].

Загалом, отримані нами у ПХЛ патерни поведінки вказують на складне поєднання розладів функції головного мозку. Тварини демонстрували не просто лінійну тривожність, а поєднання розгальмування (перебування у небезпечних зонах), когнітивної ригідності (завмирання на перехресті) та компульсивної активності (неповний грумінг). Тож, порівняння з даними літератури дає підґрунтя вважати, що поведінка щурів з пВІНТ у представленому дослідженні вказувала на розвиток дезадаптивного синдрому, що включає елементи імпульсивності, порушення оцінки загроз та нав'язливі стани, подібні до проявів ПТСР [165].

Загалом, результати поведінки у тестах «Відкрите поле» та ПХЛ вказують на складний, двофазний перебіг посттравматичних змін у щурів з пВІНТ. У гострому періоді (1-7-а доба) домінував стан гіперреактивності та психомоторного збудження, що проявлялося підвищенням рухової активності

та парадоксальною відсутністю страху перед відкритими просторами. Натомість у ранньому посттравматичному періоді (14-28-а доба) розвивався стан, подібний до депресії, з ознаками глибокої дезадаптації, зниженням дослідницького інтересу та формуванням стійкої компульсивної поведінки.

Ці висновки узгоджуються з іншими експериментальними дослідженнями вибухової нейротравми, які демонструють, що пВІНТ призводить до довготривалих розладів емоційної сфери, що збігається із симптомокомплексом ПТСР та obsесивно-компульсивних розладів у людей [165, 167]. Раніше повідомлялося, що страх та тривожність є еволюційно сформованими захисними механізмами, а їх спотворення при вибуховій травмі свідчить про глибоку дисфункцію лімбічної системи [162].

Розвиток гіперактивності та імпульсивності, яку ми спостерігали у ПХЛ (перебування у світлих рукавах), пов'язують із порушенням гальмівного контролю префронтальної кори над мигдалиною, що призводить до розгальмування поведінки [166]. Водночас, відсутність страху пояснюють пошкодженням нейронних мереж, відповідальних за оцінку ризиків [159]. Розвиток депресивноподібного стану та компульсивності (стереотипний неповний грумінг) асоціюють з ураженням гіпокампа та базальних гангліїв, що підтверджується виявленими нами морфологічними змінами у цих структурах [163, 164].

Всі ці девіації є небезпечними для життєдіяльності організму. Так, стан гіперзбудливості супроводжується надмірною активацією симпатoadреналової системи та виснаженням енергетичних ресурсів, про що побічно свідчить зафіксована нами втрата маси тіла тварин [184]. Отримані результати узгоджуються з експериментальними даними, згідно з якими вибухова хвиля може спричиняти стан, подібний до ПТСР у людини, що супроводжується значними змінами обміну речовин і нейроендокринної регуляції [167].

Відсутність страху через пригнічення вроджених захисних рефлексів наражає на небезпеку в реальних умовах існування. Водночас розвиток

депресії та нав'язливих станів у віддаленому періоді призводить до соціальної ізоляції та зниження адаптації тварин [175].

Вважаємо, що встановлені в ході експериментального дослідження порушення поведінки та емоційності у тестах «Відкрите поле» та ПХЛ уточнюють симптоми легкої пВІНТ залежно від періоду її перебігу: від фази гострого збудження до фази виснаження та компульсивності. Це націлює на необхідність розробки диференційованого підходу до патогенетичного та симптоматичного лікування у різні терміни після травми.

Відомо, що в основі когнітивних функцій головного мозку лежить здатність до сприйняття зовнішніх стимулів, їх обробки, зберігання та подальшого відтворення. Ці процеси формують феномен пам'яті, яка поділяється на різні види в залежності від модальності подразника. У контексті вибухової травми особливий інтерес становить просторова пам'ять, субстратом якої є гіпокамп - структура, що є надзвичайно чутливою до дії ВХ та розвитку нейрозапалення [185].

Лабіринт Барнса добре підходить для вивчення просторової пам'яті та навігаційних здібностей у щурів та мишей. У цьому тесті тварина має знайти справжній отвір для втечі серед кількох лунок, орієнтуючись на візуальні сигнали. Завдяки уникненню водного середовища метод є менш стресогенним за тест Морріса і краще відображає природні когнітивні реакції. Зниження ефективності навчання в лабіринті Барнса після травми вказує на порушення функціонування гіпокампу та дефіцити просторової пам'яті. Дослідження підтверджують, що пВІНТ спричиняє структурні зміни в сірій речовині мозку [185], активує мікроглію та підвищує рівень прозапальних цитокінів [186], що негативно впливає на когнітивні функції [187].

Дослідження просторової пам'яті у щурів з пВІНТ показало глибокі та стійкі порушення когнітивних функцій протягом усього посттравматичного періоду. Головною ознакою дефіциту пам'яті стало достовірне подовження латентного часу пошуку справжнього притулку. Вже у 1-у добу після травми цей показник у Експ групі зріс на 161 % ($p < 0,01$) у порівнянні з Контр та на

205 % ($p < 0,01$) відносно Інт групи. Максимальне погіршення орієнтації фіксувалося на 7-у добу, коли ЛЧ перевищував контрольні значення на 320% ($p < 0,01$), а Інт - на 338 % ($p < 0,01$). Навіть у віддалені терміни (28-а доба) час пошуку залишався на 211% ($p < 0,01$) більшим порівняно з Контр і на 222% ($p < 0,01$) більшим порівняно з Інт групою, що свідчить про хронізацію когнітивного дефіциту.

Паралельно з подовженням часу пошуку, щури з пВІНТ припускалися значно більшої кількості помилок (заходів у «хибні» отвори). Динаміка цього показника мала хвилеподібний характер із двома піками погіршення. Перший пік спостерігався у гострий період (1-а доба), коли кількість помилок зроста на 253% ($p < 0,01$) у порівнянні з Контр і на 233% ($p < 0,01$) у порівнянні з Інт, що відображає первинну дезорієнтацію внаслідок травми. Другий, ще більш виражений пік, був зафіксований на 28-у добу, коли кількість помилок перевищила Контр значення на 368% ($p < 0,01$) та Інт значення на 415% ($p < 0,01$). Такі когнітивні порушення можуть вказувати на прогресування нейродегенеративних процесів або розвиток нейрозапалення у гіпокампі [64].

Детальний аналіз стратегій пошуку, проведений шляхом візуалізації траєкторій руху, дозволив виявити якісні зміни поведінки. Якщо інтактні тварини використовували цілеспрямовану стратегію пошуку, то рухи травмованих щурів ставали хаотичними та фрагментованими. Особливо показовою була поведінка у 3-ю добу, коли тварини демонстрували епізоди завмирання біля хибних отворів, та 21-у добу, коли знову з'явилися ознаки дезорганізації руху. Характерно, що щури з пВІНТ часто повторно поверталися до одних і тих самих помилкових отворів, що є ознакою порушення робочої пам'яті та гнучкості мислення, пов'язаної з дисфункцією префронтальної кори [186].

Проведений кореляційний аналіз підтвердив наявність сильного позитивного зв'язку ($r > 0,95$ ($p < 0,01$)) між латентним часом та кількістю помилок на всіх етапах дослідження, що свідчить про системний характер порушення просторової навігації.

Отримані результати переконливо доводять, що пВІНТ призводить до стійкого розладу просторової пам'яті, який не компенсується спонтанно навіть через місяць після травми. Це узгоджується з даними літератури про те, що повторювані вибухові впливи викликають довготривалі зміни синаптичної пластичності та структурні пошкодження сірої речовини гіпокампа [48, 63]. Виявлений феномен пізнього погіршення показників (на 28-у добу) є важливим діагностичним маркером, який вказує на необхідність тривалого моніторингу когнітивних функцій після вибухової травми.

Умовна реакція пасивного уникнення є класичним методом для вивчення процесів формування та збереження асоціативної пам'яті у щурів. Цей тест базується на природній перевазі гризунів до темних приміщень, яку в ході навчання «перекривають» негативним стимулом (дія електричного струму). В результаті у тварин формується стійкий умовний рефлекс, що пов'язує темний відсік із небезпекою. Здатність утримуватися від входу в темну камеру є показником збереженості довготривалої пам'яті, реалізація якої залежить від скоординованої роботи гіпокампа, мигдалеподібного тіла та префронтальної кори [168, 169].

Умовна реакція пасивного уникнення є класичним і широко застосовуваним методом для оцінки процесів формування та збереження асоціативної і довготривалої пам'яті у щурів. Цей тест базується на природній схильності тварин до темних приміщень, де асоціація між затемненим середовищем і неприємним подразником (легкий електричний удар) формує умовний рефлекс уникнення. В результаті такої асоціації між затемненим середовищем і неприємним подразником у тварин формується стійкий умовний рефлекс, що пов'язує темний відсік із небезпекою. Вимірювання латентного часу входу до темної камери при повторних тестуваннях дозволяє оцінити здатність тварини запам'ятовувати загрозовий стимул, що є прямим показником збереженості довготривалої пам'яті. Реалізація цієї когнітивної функції залежить від скоординованої роботи гіпокампа, мигдалеподібного тіла та префронтальної кори [168, 169]. Відповідно, зниження здатності до

уникнення (скорочення латентного часу) свідчить про порушення когнітивних функцій, що в умовах повторюваної вибухо-індукованої нейротравми може бути зумовлено структурним ураженням гіпокампа [168], розвитком нейрозапальних процесів [63] та пригніченням нейрогенезу [64].

У дослідженні було продемонстровано, що повторюваний вплив вибухової хвилі призводить до значного порушення асоціативної пам'яті, яке має чітку часову динаміку. На відміну від просторової пам'яті, дефіцит якої зростає із часом, втрата асоціативної пам'яті була найбільш вираженою у гострий період після травми. Це підтверджується достовірним зниженням латентного часу знаходження у світлому відсіку на 1-у (зменшення на 62% ($p < 0,01$), 3-ю (зменшення на 61% ($p < 0,01$)) та особливо на 7-у добу (зменшення на 66% ($p < 0,01$)), коли фіксувався пік когнітивного дефіциту. Експериментальні тварини швидко заходили у темний відсік, що свідчить про нездатність відтворити набутий до травми негативний досвід [6].

На 14-у добу показники асоціативної пам'яті все ще залишалися зниженими (зменшення на 23% ($p < 0,01$)), проте вже на 21-у добу спостерігалася тенденція до відновлення, а на 28-у добу достовірних відмінностей між групами виявлено не було. Така динаміка кардинально відрізняє асоціативну пам'ять від просторової у нашій моделі пВІНТ.

Отримані результати повністю узгоджуються з сучасними експериментальними даними, які показують, що пВІНТ здатна спричиняти тривале нейрозапалення, порушення нейрогенезу й зниження рівня нейротрофічних факторів, що безпосередньо впливає на процеси навчання та довготривалої пам'яті [6, 172]. Існує гіпотеза, що механізм такого порушення асоціативної пам'яті тісно пов'язаний із гострим запаленням у дорсальному гіпокампі та базолатеральній мигдалині [64]. Зокрема, повідомляється, що повторюваний вибуховий вплив викликає найбільш інтенсивні запальні зміни саме протягом перших 7-14 діб, що супроводжується зниженням пластичності синапсів та погіршенням когнітивних функцій [3, 63]. Саме цей період збігається з максимальним погіршенням показників УРПУ у нашому

експерименті, що ймовірно відображає порушення механізмів консолідації та відтворення пам'яті.

Цікавим уточненням слід зазначити те, що прозапальні цитокіни можуть лише тимчасово блокувати синаптичну передачу та пригнічувати експресію білків пам'яті, не викликаючи масової загибелі нейронів у цих структурах [172]. Тож, узагальнюючи отримані результати, можна припустити, що відновлення показників УРПУ на 28-у добу свідчить про зворотність патологічних змін у системах асоціативної пам'яті та успішне включення компенсаторних механізмів нейропластичності у віддаленому періоді пВІНТ.

BDNF є одним з ключових регуляторів виживання нейронів, синаптичної пластичності та нейрогенезу і відіграє важливу роль у механізмах адаптації центральної нервової системи до травматичних впливів. У дорослому мозку BDNF залучений до процесів навчання і пам'яті, регуляції емоційного стану, а також до забезпечення нейропротекторних і відновних реакцій після ушкодження [170, 171].

Відомо, що пВІНТ характеризується складним поєднанням первинного механічного ушкодження та вторинних патогенетичних процесів, серед яких провідну роль відіграють нейрозапалення, активація гліальних клітин та оксидативний стрес. За таких умов BDNF розглядається як універсальний медіатор компенсаторно-відновних процесів, здатний обмежувати вторинне ушкодження [3, 172].

Експериментальні та клінічні дослідження свідчать, що зниження експресії BDNF асоціюється з порушеннями пам'яті, тоді як збереження або транзиторне підвищення його рівня може відображати активацію адаптаційних механізмів і більшу стійкість мозку до травматичного стресу [171, 188]. У зв'язку з цим, у нашому дослідженні ми оцінювали динаміку змін BDNF у плазмі крові після пВІНТ, що має важливе патогенетичне значення для розуміння ступеня залучення нейротрофічних механізмів у відповідь на повторюване вибухове ушкодження.

Отримані результати показали чітку часову динаміку змін рівня BDNF після пВІНТ. У гострому періоді (1-а доба) спостерігалось різке та максимальне підвищення концентрації BDNF (на 74% ($p < 0,01$) більше ніж Контр), що свідчить про активацію потужної нейропротекторної відповіді. Такий сплеск експресії BDNF спрямований на обмеження вторинного ушкодження нейронів та підтримку синаптичної передачі в умовах стресу, викликаного впливом ВХ [171]. Це узгоджується з даними про те, що BDNF є універсальним медіатором компенсаторних реакцій, який мобілізується для захисту нейрональних мереж від апоптозу та оксидативного стресу [3].

У підгострому та ранньому посттравматичному періодах (3-я - 21-а доба) рівень BDNF поступово знижувався, проте залишався достовірно вищим за Контр значення (на 51% ($p < 0,01$) у 3-ю добу, 28% ($p < 0,01$) у 7-у, 16% ($p < 0,01$) у 14-у та 8% ($p < 0,01$) у 21-у добу). Таке тривале збереження підвищеної концентрації BDNF вказує на пролонговану фазу репарації та адаптації мозку до наслідків пВІНТ. Відомо, що збереження або транзиторне підвищення рівня BDNF у гіпокампі асоціюється з більшою стійкістю до травматичного стресу та здатністю до відновлення когнітивних функцій [172, 188].

На 28-у добу спостерігалася нормалізація рівня BDNF (більше на 3% ($p > 0,05$) за Контр), що свідчить про завершення активної фази системної нейротрофічної відповіді та перехід до стадії функціональної стабілізації. Зазначене повністю узгоджується з уявленнями про транзиторний характер активації BDNF у відповідь на пВІНТ [3, 171].

Варто зазначити, що динаміка BDNF корелює з виявленими нами поведінковими змінами, зокрема з відновленням асоціативної пам'яті (тест УРПУ) до 28-ї доби. Це підтверджує тісний зв'язок між рівнем нейротрофічної підтримки та когнітивним статусом тварин [173]. Водночас, враховуючи, що BDNF може впливати на збудливість нейронів та модулювати больову чутливість, не можна виключати його роль у формуванні гіперреактивності та тривожності, яку ми спостерігали у ранні терміни після травми [189].

Таким чином, результати дослідження свідчать про активне залучення BDNF у процесі нейропротекції у відповідь на пошкодження ВХ. Визначення рівня BDNF у плазмі крові у ранній посттравматичний період може розглядатися як чутливий біомаркер ступеня активації компенсаторних механізмів при пВІНТ.

Важливо зазначити у підсумку, що поведінка щурів з пВІНТ має чітку фазовість: періоди гіперактивності, збудження та парадоксальної відсутності страху у гострий період (1-7-а доба) переходять у стан, подібний до депресії, з ознаками компульсивності та дезадаптації у ранньому посттравматичному періоді (14-28-а доба). Також вагомим є те, що внаслідок пВІНТ відбувається дисоціація когнітивних порушень: асоціативна пам'ять має тенденцію до відновлення до 28-ї доби, а ось просторова пам'ять зазнає стійких розладів, які суттєво не відновлюються.

Ці зміни залежать від первинного впливу ВХ, що призводить до дифузного ушкодження тканини головного мозку. Морфологічним субстратом описаних функціональних зрушень стали гострі розлади мікроциркуляції (повнокрів'я судин, перицелюлярний та первиваскулярний набряки), які фіксувалися вже у перші години після травми. Ці процеси спричиняють гіпоксію та метаболічні порушення, наслідком яких стають дистрофічні зміни (каріопікноз, хроматолізис), виявлені нами у гіпокампі та корі мозочка. Таке глибоке та тривале ушкодження нейронів гіпокампа співпадає зі стійким дефіцитом просторової пам'яті, виявленим у лабіринті Барнса, та розвитком депресивноподібної поведінки.

Встановили, що у відповідь на ушкодження головного мозку відбувається потужна активація системи нейропластичності, маркером якої став сплеск рівня нейротрофічного фактора мозку у плазмі крові в гострий період (1-а доба). Ця компенсаторна реакція, ймовірно, забезпечила нейропротекторний ефект та сприяла відновленню асоціативної пам'яті у віддалені терміни. Проте, поступове зниження рівня BDNF до 28-ї доби на тлі збереження морфологічних дефектів може свідчити про виснаження

адаптаційних резервів, що клінічно проявляється хронізацією поведінкових розладів та формуванням стійкого когнітивного дефіциту.

Таким чином, з використанням сучасних методик ми простежили динаміку морфологічних, поведінково-когнітивних та біохімічних змін, що розкривають проблему патогенезу пВІНТ. Вплив вибухової хвилі викликає первинні розлади мікроциркуляції та набряк у гіпокампі й мозочку, що миттєво запускає екстрену компенсаторну реакцію у вигляді масивного викиду BDNF у гострому періоді (1-7 доба). Клінічно це проявляється станом гіперреактивності, парадоксальним розгальмуванням та зникненням набутого негативного досвіду. У ранньому посттравматичному періоді (на 14-28-у добу) судинно-ексудативні процеси трансформуються у дистрофічні зміни клітин Пуркінє та пірамідних нейронів. Це стає морфологічним підґрунтям для стійкого депресивноподібного стану, компульсивної поведінки та тривалого дефіциту просторової пам'яті. Водночас, нормалізація рівня BDNF у цей період забезпечує вибіркочу нейропластичність, сприяючи повному відновленню асоціативної пам'яті.

ВИСНОВКИ

Повторювана вибухо-індукована нейротравма (пВІНТ) - це складний патологічний процес, що виникає внаслідок кумулятивного впливу серії вибухових хвиль на головний мозок і характеризується розвитком каскаду структурно-функціональних змін, які призводять до стійких когнітивних, поведінкових та емоційних розладів. У дисертаційній роботі наведено експериментальне вирішення наукового завдання, що полягало у встановленні комплексу ключових патогенетичних механізмів змін функціонального стану головного мозку у щурів з пВІНТ в гострому та ранньому посттравматичному періодах.

1. Встановлено двофазний характер змін поведінкової активності після повторюваної вибухо-індукованої нейротравми у тесті «Відкрите поле». У гострому періоді (1-7-а доба) розвивається стан психомоторного збудження: зростання горизонтальної рухової активності у 1,6-2,3 рази ($p < 0,01$), вертикальної - у 2,1-3,3 рази ($p < 0,01$) порівняно з інтактною та контрольною групами. У ранньому посттравматичному періоді (14-28-а доба) відбувається інверсія поведінки з розвитком депресивноподібного стану: пригнічення горизонтальної активності на 45-61% ($p < 0,01$), вертикальної - на 29-44% ($p < 0,01$) та зменшення кількості заглядань у нірки на 47-9% ($p < 0,01$). Хронічна дезадаптація та компульсивність підтверджуються стабільним збільшенням тривалості повного (у 2,7-5,1 рази, $p < 0,01$) та неповного грумінгу (у 1,3-3,3 рази, $p < 0,01$) починаючи з 3-ї доби спостереження.

2. У піднесеному хрестоподібному лабіринті виявлено глибокий дисбаланс між системами страху та дослідження з парадоксальним розгальмуванням поведінки травмованих тварин, про що свідчило достовірне перевищення часу перебування у відкритих рукавах порівняно з інтактною групою (у 2,2-6,4 рази, $p < 0,01$) із максимумом на 21-у добу, зростання часу перебування на центральному перехресті (у 1,6-3,5 рази, $p < 0,01$).

Компульсивна активність підтверджується збільшенням тривалості обох видів грумінгу у 1,4-4,5 рази ($p < 0,01$).

3. У лабіринті Барнса встановлено глибокий прогресуючий дефіцит просторової пам'яті та навігаційних стратегій без ознак спонтанного відновлення. Латентний час пошуку притулку достовірно зростав у 3,1-4,4 рази відносно інтактної та у 2,6-4,2 рази ($p < 0,01$). Кількість помилок також зростала (у 1,6–5,2 рази відносно інтактних $p < 0,01$) із максимумом на 28-у добу. Також фіксувалась зміна цілеспрямованої стратегії пошуку на хаотичну з повторними помилками.

4. Дані тесту «Умовна реакція пасивного уникнення» вказують на порушення асоціативної пам'яті. Фіксувалося різке скорочення латентного часу перебування у світлому відсіку протягом 1-7-ї доби у порівнянні з інтактною та контрольною групами (на 61-66 %, $p < 0,01$), що вказує на втрату набутого негативного досвіду. З 14-ї доби розпочиналася позитивна динаміка, і на 28-у добу показники асоціативної пам'яті повністю нормалізувалися, що вказує на зворотність патологічних змін.

5. Встановлено різке підвищення рівня BDNF у гострий період: на 1-у добу концентрація зросла на 74% ($p < 0,01$), а на 3-ю - на 51% ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою. У подальшому спостерігалось поступове зниження рівня BDNF, який на 28-у добу нормалізувався.

6. Патоморфологічний аналіз виявив у гострому періоді (1-7 доба) швидкий розвиток розладів мікроциркуляції (повнокрів'я судин та масивний периваскулярний і перицелюлярний набряки) в гіпокампі та мозочку щурів. Виявлено клітини з ознаками каріопікнозу та гіпохромією цитоплазми. У ранньому періоді (21-28 доба) зберігалися стійкі дистрофічні зміни (хроматоліз, зморщування тіл клітин), що стало морфологічним підґрунтям когнітивно-поведінкового дефіциту.

7. На основі комплексного аналізу встановлено етапи патогенезу повторюваної вибухо-індукованої нейротравми. Вплив вибухової хвилі викликає первинні розлади мікроциркуляції та набряк у гіпокампі й мозочку,

що миттєво запускає екстрену компенсаторну реакцію у вигляді масивного викиду BDNF у гострому періоді (1-7 доба). Це проявляється станом гіперреактивності, парадоксальним розгальмуванням та зникненням набутого негативного досвіду. У ранньому посттравматичному періоді (на 14-28-у добу) судинно-ексудативні процеси трансформуються у дистрофічні зміни клітин Пуркінє та пірамідних нейронів. Це стає морфологічним підґрунтям для стійкого депресивноподібного стану, компульсивної поведінки та тривалого дефіциту просторової пам'яті.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При розробці схем фармакологічної корекції наслідків повторюваної вибухоіндукованої нейротравми доцільно враховувати двофазність порушень поведінки (збудження у гострому та депресивноподібні стани у ранньому періодах). Акцент слід робити на застосуванні засобів, що сприяють відновленню цілісності судинної стінки, покращують мікроциркуляцію та стимулюють метаболізм нейронів (нейропротектори).

2. Враховуючи виявлений тривалий дефіцит просторової пам'яті на тлі оборотності порушень асоціативної пам'яті, у програмах когнітивної реабілітації після вибухової травми особливу увагу слід приділяти вправам на просторову орієнтацію та навігацію.

3. Рекомендовано використовувати визначення рівня нейротрофічного фактора мозку у плазмі крові як додатковий біохімічний маркер для оцінки інтенсивності компенсаторних реакцій центральної нервової системи після повторюваного впливу вибухової хвилі.

4. Розроблену модель експериментальної повторюваної вибухоіндукованої нейротравми рекомендовано використовувати для подальшого вивчення віддалених неврологічних розладів та апробації нових лікарських засобів із нейропротекторними властивостями.

5. Матеріали дисертації щодо патогенетичних механізмів повторюваної вибухоіндукованої нейротравми рекомендовано впровадити у навчальні програми для студентів медичних університетів, інтернів та здобувачів післядипломної освіти.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Chaban, V. O., Kozlova, Y. V., & Bondarenko, M. O. (2023). Repeated blast-induced neurotrauma (systematic review). *Medytsyna Sohodni i Zavtra*, 92(3). <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.3.ckb>
2. Khomenko, I. P., Korol, S. O., Khalik, S. V., Shapovalov, V. Y., Yenin, R. V., Herasimenko, O. S., & Tertyshnyi, S. V. (2021). Clinical and epidemiological analysis of the structure of combat surgical injury during Antiterrorist operation / Joint Forces Operation. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 2(2), 5–13. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.2\(2\)-005](https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.2(2)-005)
3. Sachdeva, T., & Ganpule, S. G. (2024). Twenty Years of Blast-Induced Neurotrauma: Current State of Knowledge. *Neurotrauma reports*, 5(1), 243–253. <https://doi.org/10.1089/neur.2024.0001>
4. Elder, G. A., Gama Sosa, M. A., De Gasperi, R., Perez Garcia, G., Perez, G. M., Abutarboush, R., Kawoos, U., Zhu, C. W., Janssen, W. G. M., Stone, J. R., Hof, P. R., Cook, D. G., & Ahlers, S. T. (2024). The Neurovascular Unit as a Locus of Injury in Low-Level Blast-Induced Neurotrauma. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 1150. <https://doi.org/10.3390/ijms25021150>
5. Race, N. S., Andrews, K. D., Lungwitz, E. A., Vega Alvarez, S. M., Warner, T. R., Acosta, G., & Shi, R. (2021). Psychosocial impairment following mild blast-induced traumatic brain injury in rats. *Behavioural Brain Research*, 412, 113405. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113405>
6. Ravula, A. R., Rodriguez, J., Younger, D., Perumal, V., Shao, N., Rama Rao, K. V., Pfister, B., & Chandra, N. (2022). Animal model of repeated low-level blast traumatic brain injury displays acute and chronic neurobehavioral and neuropathological changes. *Experimental neurology*, 349, 113938. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113938>
7. Rhind, S. G., Shiu, M. Y., Tenn, C., Nakashima, A., Jetly, R., Sajja, V. S. S. S., Long, J. B., & Vartanian, O. (2025). Repetitive Low-Level Blast Exposure Alters Circulating Myeloperoxidase, Matrix Metalloproteinases, and Neurovascular

Endothelial Molecules in Experienced Military Breachers. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(5), 1808. <https://doi.org/10.3390/ijms26051808>

8. Campos-Pires, R., Ong, B. E., Koziakova, M., Ujvari, E., Fuller, I., Boyles, C., Sun, V., Ko, A., Pap, D., Lee, M., Gomes, L., Gallagher, K., Mahoney, P. F., & Dickinson, R. (2023). Repetitive, but Not Single, Mild Blast TBI Causes Persistent Neurological Impairments and Selective Cortical Neuronal Loss in Rats. *Brain sciences*, 13(9), 1298. <https://doi.org/10.3390/brainsci13091298>

9. Walker, W. C., O'Neil, M. E., Ou, Z., Pogoda, T. K., Belanger, H. G., Scheibel, R. S., Presson, A. P., Miles, S. R., Wilde, E. A., Tate, D. F., Troyanskaya, M., Pugh, M. J., Jak, A., & Cifu, D. X. (2023). Can mild traumatic brain injury alter cognition chronically? A LIMBIC-CENC multicenter study. *Neuropsychology*, 37(1), 1–19. <https://doi.org/10.1037/neu0000855>

10. Miller, S. T., Cooper, C. F., Elsbernd, P., Kerwin, J., Mejia-Alvarez, R., & Willis, A. M. (2021). Localizing Clinical Patterns of Blast Traumatic Brain Injury Through Computational Modeling and Simulation. *Frontiers in neurology*, 12, 547655. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.547655>

11. Sutar, S., & Ganpule, S. (2022). Evaluation of Blast Simulation Methods for Modeling Blast Wave Interaction With Human Head. *Journal of biomechanical engineering*, 144(5), 051009. <https://doi.org/10.1115/1.4053059>

12. Taha, A., Osman, A., & Zahran, M. (2023). Review of blast waves analysis, design, structural and materials responses. *Open Journal of Safety Science and Technology*, 13, 27–50. <https://doi.org/10.4236/ojsst.2023.132002>

13. Du, Z., Li, Z., Wang, P., Wang, X., Zhang, J., Zhuang, Z., & Liu, Z. (2022). Revealing the Effect of Skull Deformation on Intracranial Pressure Variation During the Direct Interaction Between Blast Wave and Surrogate Head. *Annals of biomedical engineering*, 50(9), 1038–1052. <https://doi.org/10.1007/s10439-022-02982-5>

14. Donat, C. K., Yanez Lopez, M., Sastre, M., Baxan, N., Goldfinger, M., Seeamber, R., ... & Ghajari, M. (2021). From biomechanics to pathology: Predicting

axonal injury from patterns of strain after traumatic brain injury. *Brain*, 144(1), 70–91. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa336>

15. Hakiminia, B., Alikiaii, B., Khorvash, F., & Mousavi, S. (2022). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction following traumatic brain injury: From mechanistic view to targeted therapeutic opportunities. *Fundamental & clinical pharmacology*, 36(4), 612–662. <https://doi.org/10.1111/fcp.12767>

16. Ge, Y., Wu, X., Cai, Y., Hu, Q., Wang, J., Zhang, S., Zhao, B., Cui, W., Wu, Y., Wang, Q., Feng, T., Liu, H., Qu, Y., & Ge, S. (2024). FNDC5 prevents oxidative stress and neuronal apoptosis after traumatic brain injury through SIRT3-dependent regulation of mitochondrial quality control. *Cell death & disease*, 15(5), 364. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06748-w>

17. Qian, F., Zhong, Q., & Chen, Z. (2024). Role of mitochondrial dysfunction in acute traumatic brain injury: Evidence from bioinformatics analysis. *Heliyon*, 10(10), e31121. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31121>

18. Schmitt, R., Qayum, S., Pliss, A., Kuzmin, A. N., Muthaiah, V. P. K., Kaliyappan, K., Prasad, P. N., & Mahajan, S. D. (2023). Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis in Brain Microvascular Endothelial Cells Following Blast Traumatic Brain Injury. *Cellular and molecular neurobiology*, 43(7), 3639–3651. <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01372-2>

19. Abutarboush, R., Gu, M., Kawoos, U., Mullah, S. H., Chen, Y., Goodrich, S. Y., Lashof-Sullivan, M., McCarron, R. M., Statz, J. K., Bell, R. S., Stone, J. R., & Ahlers, S. T. (2019). Exposure to Blast Overpressure Impairs Cerebral Microvascular Responses and Alters Vascular and Astrocytic Structure. *Journal of neurotrauma*, 36(22), 3138–3157. <https://doi.org/10.1089/neu.2019.6423>

20. van Hameren, G., Muradov, J., Minarik, A., Aboghazleh, R., Orr, S., Cort, S., Andrews, K., McKenna, C., Pham, N. T., MacLean, M. A., & Friedman, A. (2023). Mitochondrial dysfunction underlies impaired neurovascular coupling following traumatic brain injury. *Neurobiology of disease*, 186, 106269. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106269>

21. Amlerova, Z., Chmelova, M., Anderova, M., & Vargova, L. (2024). Reactive gliosis in traumatic brain injury: a comprehensive review. *Frontiers in cellular neuroscience*, *18*, 1335849. <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1335849>
22. Jassam, Y. N., Izzy, S., Whalen, M., McGavern, D. B., & El Khoury, J. (2017). Neuroimmunology of traumatic brain injury: Time for a paradigm shift. *Neuron*, *95*(6), 1246–1265. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.010>
23. Honig, M. G., Dorian, C. C., Worthen, J. D., Micetich, A. C., Mulder, I. A., Sanchez, K. B., Pierce, W. F., Del Mar, N. A., & Reiner, A. (2021). Progressive long-term spatial memory loss following repeat concussive and subconcussive brain injury in mice, associated with dorsal hippocampal neuron loss, microglial phenotype shift, and vascular abnormalities. *The European journal of neuroscience*, *54*(5), 5844–5879. <https://doi.org/10.1111/ejn.14711>
24. Perez Garcia, G., Perez, G. M., De Gasperi, R., Gama Sosa, M. A., Otero-Pagan, A., Pryor, D., Abutarboush, R., Kawoos, U., Hof, P. R., Cook, D. G., Gandy, S., Ahlers, S. T., & Elder, G. A. (2021). Progressive Cognitive and Post-Traumatic Stress Disorder-Related Behavioral Traits in Rats Exposed to Repetitive Low-Level Blast. *Journal of neurotrauma*, *38*(14), 2030–2045. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7398>
25. Rowland, J. A., Stapleton-Kotloski, J. R., Godwin, D. W., Hamilton, C. A., & Martindale, S. L. (2024). The Functional Connectome and Long-Term Symptom Presentation Associated With Mild Traumatic Brain Injury and Blast Exposure in Combat Veterans. *Journal of neurotrauma*, *41*(23-24), 2513–2527. <https://doi.org/10.1089/neu.2023.0315>
26. O'Brien, M. C., Disner, S. G., Davenport, N. D., & Sponheim, S. R. (2024). The relationship between blast-related mild traumatic brain injury and executive function is moderated by white matter integrity. *Brain imaging and behavior*, *18*(4), 764–772. <https://doi.org/10.1007/s11682-024-00864-z>
27. Metry, Y., McMullan, C., Upthegrove, R., Belli, A., Gomes, R. S. M., Blanch, R. J., & Ahmed, Z. (2024). Understanding how traumatic brain injury-related changes in fluid biomarkers affect quality of life outcomes in veterans: a

prospective observational trial protocol (UNTANGLE). *BMJ open*, 14(8), e084818.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-084818>

28. Banton, R., Piehler, T., Zander, N., Benjamin, R., Mrozek, R., Duckworth J., & Petel, O. (2021). Experimental and numerical investigation of blast wave impact on a surrogate head model. *Shock Waves*, 31(4), 481–498.
<https://doi.org/10.1007/s00193-021-01033-7>

29. Rafaels, K. A., Bass, C. R., Panzer, M. B., Salzar, R. S., Woods, W. A., Feldman, S. H., Walilko, T., Kent, R. W., Capehart, B. P., Foster, J. B., Derkunt, B., & Toman, A. (2012). Brain injury risk from primary blast. *The journal of trauma and acute care surgery*, 73(4), 895–901.
<https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31825a760e>

30. Bass, C. R., Rafaels, K. A., & Salzar, R. S. (2008). Pulmonary injury risk assessment for short-duration blasts. *The Journal of trauma*, 65(3), 604–615.
<https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181454ab4>

31. Rajasekar, J., Kim, T. H., & Kim, H. D. (2025). Study of cylindrical explosive shock waves at air-water interface. *Open Journal of Fluid Dynamics*, 15, 1–18. <https://doi.org/10.4236/ojfd.2025.151001>

32. Rubio, J. E., Skotak, M., Alay, E., Sundaramurthy, A., Subramaniam, D. R., Kote, V. B., Yeoh, S., Monson, K., Chandra, N., Unnikrishnan, G., & Reifman, J. (2020). Does Blast Exposure to the Torso Cause a Blood Surge to the Brain?. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8, 573647.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.573647>

33. Ritenour, A. E., & Baskin, T. W. (2008). Primary blast injury: update on diagnosis and treatment. *Critical care medicine*, 36(7 Suppl), S311–S317.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31817e2a8c>

34. Morena, A., Peroni, L., & Scapin, M. (2024). Numerical investigation of the blast-induced injuries using an open-source detailed human model. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 40(e3879). <https://doi.org/10.1002/cnm.3879>

35. Chanda, A., & Callaway, C. (2018). Computational modeling of blast induced whole-body injury: a review. *Journal of medical engineering & technology*, 42(2), 88–104. <https://doi.org/10.1080/03091902.2018.1432711>
36. Hubbard, W. B., Lashof-Sullivan, M., Greenberg, S., Norris, C., Eck, J., Lavik, E., & VandeVord, P. (2018). Hemostatic nanoparticles increase survival, mitigate neuropathology and alleviate anxiety in a rodent blast trauma model. *Scientific reports*, 8(1), 10622. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28848-2>
37. McDonald, S. D., Walker, W. C., Cusack, S. E., Yoash-Gantz, R. E., Pickett, T. C., Cifu, D. X., Mid-Atlantic Mirecc Workgroup, V., & Tupler, L. A. (2021). Health symptoms after war zone deployment-related mild traumatic brain injury: contributions of mental disorders and lifetime brain injuries. *Brain injury*, 35(11), 1338–1348. <https://doi.org/10.1080/02699052.2021.1959058>
38. Sundar, S., & Ponnalagu, A. (2021). Biomechanical analysis of head subjected to blast waves and the role of combat protective headgear under blast loading: A review. *Journal of Biomechanical Engineering*, 143(10), 100801. <https://doi.org/10.1115/1.4051047>
39. Siedhoff, H. R., Chen, S., Song, H., Cui, J., Cernak, I., Cifu, D. X., DePalma, R. G., & Gu, Z. (2022). Perspectives on primary blast injury of the brain: Translational insights into non-inertial low-intensity blast injury. *Frontiers in Neurology*, 12, 818169. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.818169>
40. Sutar, S., & Ganpule, S. (2020). Investigation of wave propagation through head layers with focus on understanding blast wave transmission. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 19(3), 875–892. <https://doi.org/10.1007/s10237-019-01256-9>
41. Nakarmi, S., Wang, Y., Fawzi, A. L., Franck, C., & Carlsen, R. W. (2025). Estimating Brain Injury Risk from Shipborne Underwater Blasts Using a High-fidelity Finite Element Head Model. *Military medicine*, 190(1-2), e202–e210. <https://doi.org/10.1093/milmed/usae309>
42. Yu, X., Nguyen, T. T., Wu, T., & Ghajari, M. (2022a). Non-lethal blasts can generate cavitation in cerebrospinal fluid while severe helmeted impacts cannot:

A novel mechanism for blast brain injury. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 808113. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.808113>

43. Yu, X., Wu, T., Nguyen, T. T., & Ghajari, M. (2022b). Investigation of blast-induced cerebrospinal fluid cavitation: Insights from a simplified head surrogate. *International Journal of Impact Engineering*, 162, 104146. <https://doi.org/10.1016/j.ijimpeng.2021.104146>

44. Hanna, M., Ali, A., Klienberger, M., & Pfister, B. J. (2023). A Method for Evaluating Brain Deformation Under Sagittal Blunt Impacts Using a Half-Skull Human-Scale Surrogate. *Journal of biomechanical engineering*, 145(6), 061001. <https://doi.org/10.1115/1.4056547>

45. Bruggeman, G. F., Haitsma, I. K., Dirven, C. M. F., & Volovici, V. (2021). Traumatic axonal injury (TAI): definitions, pathophysiology and imaging-a narrative review. *Acta neurochirurgica*, 163(1), 31–44. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04594-1>

46. Elder, G. A., Gama Sosa, M. A., De Gasperi, R., Stone, J. R., Dickstein, D. L., Haghghi, F., Hof, P. R., & Ahlers, S. T. (2015). Vascular and inflammatory factors in the pathophysiology of blast-induced brain injury. *Frontiers in Neurology*, 6, 48. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00048>

47. Ortega, R., Vietor, R., Arbelaez, C., Feliu, D., Nozari, A., & Ortoleva, J. (2024). Blast injuries. *The New England Journal of Medicine*, 391(23), e58. <https://doi.org/10.1056/NEJMvcm2408353>

48. Kozlova, Y. 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. *Medical Perspectives*, 27(3), 27–32. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.265769>

49. Mira, R. G., Lira, M., & Cerpa, W. (2021). Traumatic Brain Injury: Mechanisms of Glial Response. *Frontiers in physiology*, 12, 740939. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.740939>

50. Chakraborty, R., Tabassum, H., & Parvez, S. (2024). Dantrolene alleviates mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in traumatic brain injury by modulating the NF- κ B/Akt pathway. *Biochemical pharmacology*, 224, 116244. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116244>
51. Thapa, K., Khan, H., Singh, T. G., & Kaur, A. (2021). Traumatic brain injury: Mechanistic insight on pathophysiology and potential therapeutic targets. *Journal of Molecular Neuroscience*, 71(9), 1725–1742. <https://doi.org/10.1007/s12031-021-01841-7>
52. Dong, W., Gong, F., Zhao, Y., Bai, H., & Yang, R. (2023). Ferroptosis and mitochondrial dysfunction in acute central nervous system injury. *Frontiers in cellular neuroscience*, 17, 1228968. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1228968>
53. Kumari, M., Arora, P., Sharma, P., Hasija, Y., Rana, P., D'Souza, M. M., Chandra, N., & Trivedi, R. (2023). Acute metabolic alterations in the hippocampus are associated with decreased acetylation after blast-induced TBI. *Metabolomics*, 19(1), 5. <https://doi.org/10.1007/s11306-022-01970-z>
54. Tang, S., Xu, S., Wilder, D., Medina, A. E., Li, X., Fiskum, G. M., Jiang, L., Kakulavarapu, V. R., Long, J. B., Gullapalli, R. P., & Sajja, V. S. (2024). Longitudinal Biochemical and Behavioral Alterations in a Gyrencephalic Model of Blast-Related Mild Traumatic Brain Injury. *Neurotrauma reports*, 5(1), 254–266. <https://doi.org/10.1089/neur.2024.0002>
55. Okonkwo, E., Saha, B., Sahu, G., Bera, A., & Sharma, P. (2025). Blood-Based Lateral-Flow Immunoassays Dipstick Test for Damaged Mitochondrial Electron Transport Chain in Pyruvate Treated Rats with Combined Blast Exposure and Hemorrhagic Shock. *Journal of clinical medicine*, 14(3), 754. <https://doi.org/10.3390/jcm14030754>
56. Sigler, A., Wu, J., Pfaff, A., Adetunji, O., Nam, P., James, D., Burton, C., & Shi, H. (2023). Repeated Low-Level Blast Exposure Alters Urinary and Serum Metabolites. *Metabolites*, 13(5), 638. <https://doi.org/10.3390/metabo13050638>
57. Weiss, C., Lendacki, F. R., Rigby, P. H., Wyrwicz, A. M., Disterhoft, J. F., & Spiess, J. (2020). Conditioned contextual freezing is a neurobehavioral

biomarker of axonal injury indicated by reduced fractional anisotropy in a mouse model of blast-induced mild traumatic brain injury. *Shock*, 53(6), 744–753.

<https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001424>

58. Fesharaki-Zadeh A. (2022). Oxidative Stress in Traumatic Brain Injury. *International journal of molecular sciences*, 23(21), 13000.

<https://doi.org/10.3390/ijms232113000>

59. Jaganjac, M., Milkovic, L., Zarkovic, N., & Zarkovic, K. (2022). Oxidative stress and regeneration. *Free radical biology & Medicine*, 181, 154–165.

<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.004>

60. Eastman, C. L., D'Ambrosio, R., & Ganesh, T. (2020). Modulating neuroinflammation and oxidative stress to prevent epilepsy and improve outcomes after traumatic brain injury. *Neuropharmacology*, 172, 107907.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107907>

61. Scrimgeour, A. G., Condlin, M. L., Loban, A., & DeMar, J. C. (2021). Omega-3 Fatty Acids and Vitamin D Decrease Plasma T-Tau, GFAP, and UCH-L1 in Experimental Traumatic Brain Injury. *Frontiers in nutrition*, 8, 685220.

<https://doi.org/10.3389/fnut.2021.685220>

62. Simon, D. W., McGeachy, M. J., Bayır, H., Clark, R. S., Loane, D. J., & Kochanek, P. M. (2017). The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. *Nature Reviews Neurology*, 13(3), 171–191.

<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.13>

63. Neale, K. J., Reid, H. M. O., Sousa, B., McDonagh, E., Morrison, J., Shultz, S., Eyolfson, E., & Christie, B. R. (2023). Repeated mild traumatic brain injury causes sex-specific increases in cell proliferation and inflammation in juvenile rats. *Journal of Neuroinflammation*, 20(1), 250. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02916-5>

64. Wu, A., & Zhang, J. (2023). Neuroinflammation, memory, and depression: New approaches to hippocampal neurogenesis. *Journal of Neuroinflammation*, 20(1), 283. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02964-x>

65. Prabhakar, N. K., Khan, H., Grewal, A. K., & Singh, T. G. (2022). Intervention of neuroinflammation in the traumatic brain injury trajectory: In vivo and clinical approaches. *International Immunopharmacology*, *108*, 108902. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108902>
66. Gama Sosa, M. A., De Gasperi, R., Pryor, D., Perez Garcia, G. S., Perez, G. M., Abutarboush, R., Kawoos, U., Hogg, S., Ache, B., Janssen, W. G., Sowa, A., Tetreault, T., Cook, D. G., Tappan, S. J., Gandy, S., Hof, P. R., Ahlers, S. T., & Elder, G. A. (2021). Low-level blast exposure induces chronic vascular remodeling, perivascular astrocytic degeneration and vascular-associated neuroinflammation. *Acta neuropathologica communications*, *9*(1), 167. <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01269-5>
67. Izzy, S., Brown-Whalen, A., Yahya, T., Sarro-Schwartz, A., Jin, G., Chung, J. Y., Lule, S., Morsett, L. M., Alquraini, A., Wu, L., Hickman, S. E., Whalen, M. J., & El Khoury, J. (2021). Repetitive Traumatic Brain Injury Causes Neuroinflammation before Tau Pathology in Adolescent P301S Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(2), 907. <https://doi.org/10.3390/ijms22020907>
68. Gharahi, H., Garimella, H. T., Chen, Z. J., Gupta, R. K., & Przekwas, A. (2023). Mathematical model of mechanobiology of acute and repeated synaptic injury and systemic biomarker kinetics. *Frontiers in cellular neuroscience*, *17*, 1007062. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1007062>
69. Dickstein, D. L., De Gasperi, R., Gama Sosa, M. A., Perez-Garcia, G., Short, J. A., Sosa, H., Perez, G. M., Tschiffely, A. E., Dams-O'Connor, K., Pullman, M. Y., Knesaurek, K., Knutsen, A., Pham, D. L., Soleimani, L., Jordan, B. D., Gordon, W. A., Delman, B. N., Shumyatsky, G., Shahim, P. P., DeKosky, S. T., ... Elder, G. A. (2021). Brain and blood biomarkers of tauopathy and neuronal injury in humans and rats with neurobehavioral syndromes following blast exposure. *Molecular psychiatry*, *26*(10), 5940–5954. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0674-z>
70. Pierce, M. E., Hayes, J., Huber, B. R., Jeromin, A., Fortier, C. B., Fonda, J. R., Lasseter, H., Chaby, L., McGlinchey, R., & Milberg, W. (2022).

Plasma biomarkers associated with deployment trauma and its consequences in post-9/11 era veterans: initial findings from the TRACTS longitudinal cohort. *Translational psychiatry*, 12(1), 80. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01853-w>

71. Powell, J. R., Boltz, A. J., DeCicco, J. P., Chandran, A., DeLellis, S. M., Healy, M. L., Kane, S. F., Lynch, J. H., Means, G. E., Hackney, A. C., & Mihalik, J. P. (2020). Neuroinflammatory Biomarkers Associated With Mild Traumatic Brain Injury History in Special Operations Forces Combat Soldiers. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 35(5), 300–307. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000598>

72. Ghai, V., Fallen, S., Baxter, D., Scherler, K., Kim, T. K., Zhou, Y., Meabon, J. S., Logsdon, A. F., Banks, W. A., Schindler, A. G., Cook, D. G., Peskind, E. R., Lee, I., & Wang, K. (2020). Alterations in Plasma microRNA and Protein Levels in War Veterans with Chronic Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of neurotrauma*, 37(12), 1418–1430. <https://doi.org/10.1089/neu.2019.6826>

73. Devoto, C., Guedes, V. A., Lai, C., Leete, J. J., Mithani, S., Edwards, K., Vorn, R., Qu, B. X., Wilde, E. A., Walker, W. C., Diaz-Arrastia, R., Werner, J. K., Kenney, K., & Gill, J. M. (2022). Remote blast-related mild traumatic brain injury is associated with differential expression of exosomal microRNAs identified in neurodegenerative and immunological processes. *Brain injury*, 36(5), 652–661. <https://doi.org/10.1080/02699052.2022.2042854>

74. Cifu, D. X. (2022). Clinical research findings from the long-term impact of military-relevant brain injury consortium-Chronic Effects of Neurotrauma Consortium (LIMBIC-CENC) 2013-2021. *Brain injury*, 36(5), 587–597. <https://doi.org/10.1080/02699052.2022.2033843>

75. Dahal, S., Kakulavarapu, R. V., Heyburn, L., Wilder, D., Kumar, R., Dimitrov, G., Gautam, A., Hammameih, R., Long, J. B., & Sajja, V. S. (2024). microRNA profile changes in brain, cerebrospinal fluid, and blood following low-level repeated blast exposure in a rat model. *Journal of Neurotrauma*, 42. 17-18. <https://doi.org/10.1089/neu.2024.0269>

76. Harper, M. M., Rudd, D., Meyer, K. J., Kanthasamy, A. G., Anantharam, V., Pieper, A. A., Vázquez-Rosa, E., Shin, M. K., Chaubey, K., Koh, Y., Evans, L. P., Bassuk, A. G., Anderson, M. G., Dutca, L., Kudva, I. T., & John, M. (2020). Identification of chronic brain protein changes and protein targets of serum auto-antibodies after blast-mediated traumatic brain injury. *Heliyon*, *6*(2), e03374. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03374>
77. Akamatsu, Y., & Hanafy, K. A. (2020). Cell death and recovery in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*, *17*(2), 446–456. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00840-7>
78. Zhu, X., Chu, X., Wang, H., Liao, Z., Xiang, H., Zhao, W., Yang, L., Wu, P., Liu, X., Chen, D., Xie, J., Dai, W., Li, L., Wang, J., & Zhao, H. (2024). Investigating neuropathological changes and underlying neurobiological mechanisms in the early stages of primary blast-induced traumatic brain injury: Insights from a rat model. *Experimental neurology*, *375*, 114731. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2024.114731>
79. Li, Y., Lv, W., Cheng, G., Wang, S., Liu, B., Zhao, H., Wang, H., Zhang, L., Dong, C., & Zhang, J. (2020). Effect of Early Normobaric Hyperoxia on Blast-Induced Traumatic Brain Injury in Rats. *Neurochemical research*, *45*(11), 2723–2731. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03123-x>
80. Ou, Y., Clifton, B. A., Li, J., Sandlin, D., Li, N., Wu, L., Zhang, C., Chen, T., Huang, J., Yu, Y., Allison, J., Fan, F., Roman, R. J., Shaffery, J., Zhou, W., Pang, Y., & Zhu, H. (2022). Traumatic brain injury induced by exposure to blast overpressure via ear canal. *Neural regeneration research*, *17*(1), 115–121. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.314311>
81. Aravind, A., Kosty, J., Chandra, N., & Pfister, B. J. (2020). Blast exposure predisposes the brain to increased neurological deficits in a model of blast plus blunt traumatic brain injury. *Experimental Neurology*, *332*, 113378. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113378>
82. Sass, D., Guedes, V. A., Smith, E. G., Vorn, R., Devoto, C., Edwards, K. A., Mithani, S., Hentig, J., Lai, C., Wagner, C., Dunbar, K., Hyde, D. R., Saligan,

L., Roy, M. J., & Gill, J. (2021). Sex differences in behavioral symptoms and the levels of circulating GFAP, tau, and NfL in patients with traumatic brain injury. *Frontiers in Pharmacology*, *12*, 746491. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.746491>

83. Tschiffely, A. E., Statz, J. K., Edwards, K. A., Goforth, C., Ahlers, S. T., Carr, W. S., & Gill, J. M. (2020). Assessing a blast-related biomarker in an operational community: Glial fibrillary acidic protein in experienced breachers. *Journal of Neurotrauma*, *37*(8), 1091–1096. <https://doi.org/10.1089/neu.2019.6512>

84. Li, G., Iliff, J., Shofer, J., Mayer, C. L., Meabon, J., Cook, D., Pagulayan, K. F., Raskind, M. A., Zetterberg, H., Blennow, K., & Peskind, E. R. (2024). CSF β -amyloid and tau biomarker changes in veterans with mild traumatic brain injury. *Neurology*, *102*(7), e209197. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209197>

85. Thangavelu, B., LaValle, C. R., Egnoto, M. J., Nemes, J., Boutté, A. M., & Kamimori, G. H. (2020). Overpressure exposure from .50-caliber rifle training is associated with increased amyloid beta peptides in serum. *Frontiers in Neurology*, *11*, 620. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00620>

86. Iacono, D., Hatch, K., Murphy, E. K., Cole, R. N., Post, J., Leonessa, F., & Perl, D. P. (2024). Proteomic changes in the hippocampus after repeated explosive-driven blasts. *Journal of Proteome Research*, *23*(1), 397–408. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.3c00628>

87. Puangmalai, N., Bhatt, N., Bittar, A., Jerez, C., Shchankin, N., & Kayed, R. (2024). Traumatic brain injury-derived pathological tau polymorphs induce distinct propagation patterns and neuroinflammatory responses in wild-type mice. *Progress in Neurobiology*, *232*, 102562. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2023.102562>

88. Guedes, V. A., Kenney, K., Shahim, P., Qu, B. X., Lai, C., Devoto, C., Walker, W. C., Nolen, T., Diaz-Arrastia, R., Gill, J. M., & CENC Multisite Observational Study Investigators. (2020). Exosomal neurofilament light: A prognostic biomarker for remote symptoms after mild traumatic brain injury?

Neurology, 94(23), e2412–e2423.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009577>

89. Browning, J. L., Wilson, K. A., Shandra, O., Wei, X., Mahmutovic, D., Maharathi, B., Robel, S., VandeVord, P. J., & Olsen, M. L. (2024). Applying proteomics and computational approaches to identify novel targets in blast-associated post-traumatic epilepsy. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2880. <https://doi.org/10.3390/ijms25052880>

90. Petersen, A., Soderstrom, M., Saha, B., & Sharma, P. (2021). Animal models of traumatic brain injury: A review of pathophysiology to biomarkers and treatments. *Experimental Brain Research*, 239(10), 2939–2950. <https://doi.org/10.1007/s00221-021-06178-6>

91. Matsuura, H., Ohnishi, M., Yoshioka, Y., Togami, Y., Hosomi, S., Umemura, Y., Ebihara, T., Shimizu, K., Ogura, H., & Shimazu, T. (2021). Original experimental rat model of blast-induced mild traumatic brain injury: A pilot study. *Brain Injury*, 35(3), 368–381. <https://doi.org/10.1080/02699052.2020.1861653>

92. Ackermans, N. L., Varghese, M., Wicinski, B., Torres, J., De Gasperi, R., Pryor, D., Elder, G. A., Gama Sosa, M. A., Reidenberg, J. S., Williams, T. M., & Hof, P. R. (2021). Unconventional animal models for traumatic brain injury and chronic traumatic encephalopathy. *Journal of Neuroscience Research*, 99(10), 2463–2477. <https://doi.org/10.1002/jnr.24920>

93. Fesharaki-Zadeh, A., & Datta, D. (2024). An overview of preclinical models of traumatic brain injury (TBI): Relevance to pathophysiological mechanisms. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 18, 1371213. <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1371213>

94. Bugay, V., Bozdemir, E., Vigil, F. A., Chun, S. H., Holstein, D. M., Elliott, W. R., Sprague, C. J., Cavazos, J. E., Zamora, D. O., Rule, G., Shapiro, M. S., Lechleiter, J. D., & Brenner, R. (2020). A Mouse Model of Repetitive Blast Traumatic Brain Injury Reveals Post-Trauma Seizures and Increased Neuronal Excitability. *Journal of neurotrauma*, 37(2), 248–261. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6333>

95. Jackson, A., Koster, A., Hasan, F., & Adnan, A. (2023). Impact testing of a surrogate human head model for correlation of bulk acceleration to intracranial pressure. *Multiscale Science and Engineering*, 5(1), 35–52. <https://doi.org/10.1007/s42493-023-00090-7>
96. Petrone, N., Carraro, G., Dal Castello, S., Broggio, L., Koptyug, A., & Bäckström, M. (2018). A novel instrumented human head surrogate for the impact evaluation of helmets. *Proceedings*, 2(6), 269. <https://doi.org/10.3390/proceedings2060269>
97. Powell, J. R., Zong, X., Weinstein, J. M., DeLellis, S. M., Kane, S. F., Means, G. E., & Mihalik, J. P. (2024). Mild traumatic brain injury and career stage associate with visible perivascular spaces in special operations forces soldiers. *Annals of Biomedical Engineering*, 52(10), 2812–2817. <https://doi.org/10.1007/s10439-024-03468-2>
98. Piantino, J., Schwartz, D. L., Luther, M., Newgard, C., Silbert, L., Raskind, M., Pagulayan, K., Kleinhans, N., Iliff, J., & Peskind, E. (2021). Link between mild traumatic brain injury, poor sleep, and magnetic resonance imaging: Visible perivascular spaces in veterans. *Journal of Neurotrauma*, 38(17), 2391–2399. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7447>
99. Roby, P. R., DeCicco, J. P., Chandran, A., Barczak-Scarboro, N., DeLellis, S. M., Ford, C. B., Healy, M. L., Means, G. E., Kane, S. F., Lynch, J. H., & Mihalik, J. P. (2021). Neurovascular coupling in special operations forces combat soldiers. *Annals of Biomedical Engineering*, 49(2), 793–801. <https://doi.org/10.1007/s10439-020-02604-y>
100. Kim, S. Y., Yeh, P. H., Ollinger, J. M., Morris, H. D., Hood, M. N., Ho, V. B., & Choi, K. H. (2023). Military-related mild traumatic brain injury: Clinical characteristics, advanced neuroimaging, and molecular mechanisms. *Translational Psychiatry*, 13(1), 289. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02569-1>
101. Shao, N., Skotak, M., Pendyala, N., Rodriguez, J., Ravula, A. R., Pang, K., Perumal, V., Rao, K. V. R., & Chandra, N. (2023). Temporal changes in

functional and structural neuronal activities in auditory system in non-severe blast-induced tinnitus. *Medicina*, 59(9), 1683. <https://doi.org/10.3390/medicina59091683>

102. Burke, K., Manohar, S., & Dent, M. L. (2021). Long-term changes to auditory sensitivity following blast trauma in mice. *Hearing Research*, 403, 108201. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2021.108201>

103. Kuchinsky, S. E., Eitel, M. M., Lange, R. T., French, L. M., Brickell, T. A., Lippa, S. M., & Brungart, D. S. (2020). Objective and subjective auditory effects of traumatic brain injury and blast exposure in service members and veterans. *Frontiers in Neurology*, 11, 613. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00613>

104. 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. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7254>

105. Zhou, Y., Song, Y., & Zhu, L. (2023). Activation of autophagy after blast-induced traumatic brain injury in mice. *NeuroReport*, 34(15), 759–766. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001951>

106. Ratliff, W. A., Mervis, R. F., Citron, B. A., Schwartz, B., Rubovitch, V., Schreiber, S., & Pick, C. G. (2019). Mild blast-related TBI in a mouse model alters amygdalar neurostructure and circuitry. *Experimental Neurology*, 315, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.01.020>

107. Blaze, J., Choi, I., Wang, Z., Umali, M., Mendelev, N., Tschiffely, A. E., Ahlers, S. T., Elder, G. A., Ge, Y., & Haghighi, F. (2020). Blast-related mild TBI alters anxiety-like behavior and transcriptional signatures in the rat amygdala. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14, 160. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00160>

108. Hubbard, W. B., Vekaria, H. J., Velmurugan, G. V., Kalimon, O. J., Prajapati, P., Brown, E., Geisler, J. G., & Sullivan, P. G. (2023). Mitochondrial dysfunction after repeated mild blast traumatic brain injury is attenuated by a mild mitochondrial uncoupling prodrug. *Journal of Neurotrauma*, 40(21-22), 2396–2409. <https://doi.org/10.1089/neu.2023.0102>

109. Frank, D., Melamed, I., Gruenbaum, B. F., Grinshpun, J., Kuts, R., Shvartsur, R., Azab, A. N., Assadi, M. H., Vinokur, M., & Boyko, M. (2020). Induction of diffuse axonal brain injury in rats based on rotational acceleration. *Journal of Visualized Experiments*, *159*, e61198. <https://doi.org/10.3791/61198>
110. Graham, N. S. N., Jolly, A., Zimmerman, K., Bourke, N. J., Scott, G., Cole, J. H., Schott, J. M., & Sharp, D. J. (2020). Diffuse axonal injury predicts neurodegeneration after moderate-severe traumatic brain injury. *Brain*, *143*(12), 3685–3698. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa316>
111. Honig, M. G., Del Mar, N. A., Henderson, D. L., O'Neal, D., Doty, J. B., Cox, R., Li, C., Perry, A. M., Moore, B. M., & Reiner, A. (2021). Raloxifene modulates microglia and rescues visual deficits and pathology after impact traumatic brain injury. *Frontiers in Neuroscience*, *15*, 701317. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.701317>
112. Boehme, N. A., Hedberg-Buenz, A., Tatro, N., Bielecki, M., Castonguay, W. C., Scheetz, T. E., Anderson, M. G., & Dutca, L. M. (2021). Axonopathy precedes cell death in ocular damage mediated by blast exposure. *Scientific Reports*, *11*(1), 11774. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90412-2>
113. Hetzer, S. M., O'Connell, C., Lallo, V., Robson, M., & Evanson, N. K. (2024). Model matters: Differential outcomes in traumatic optic neuropathy pathophysiology between blunt and blast-wave mediated head injuries. *Experimental Neurology*, *372*, 114613. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114613>
114. Harper, M. M., Boehme, N., Dutca, L. M., & Anderson, M. G. (2021). The retinal ganglion cell response to blast-mediated traumatic brain injury is genetic background dependent. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *62*(7), 13. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.7.13>
115. Clark, A. T., Abrahamson, E. E., Harper, M. M., & Ikonovic, M. D. (2022). Chronic effects of blast injury on the microvasculature in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease-related A β amyloidosis. *Fluids and Barriers of the CNS*, *19*(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s12987-021-00301-z>

116. Rasiah, P. K., Geier, B., Jha, K. A., & Gangaraju, R. (2021). Visual deficits after traumatic brain injury. *Histology and Histopathology*, *36*(7), 711–724. <https://doi.org/10.14670/HH-18-315>
117. Priemer, D. S., & Perl, D. P. (2024). Neurotrauma: 2024 update. *Free Neuropathology*, *5*, 26. <https://doi.org/10.17879/freeneuropathology-2024-5849>
118. Farajzadeh Khosroshahi, S., Yin, X., Donat, C. K., McGarry, A., Yanez Lopez, M., Baxan, N., Sharp, D. J., Sastre, M., & Ghajari, M. (2021). Multiscale modelling of cerebrovascular injury reveals the role of vascular anatomy and parenchymal shear stresses. *Scientific Reports*, *11*(1), 12927. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92371-0>
119. Hubbard, W. B., Dong, J. F., Cruz, M. A., & Rumbaut, R. E. (2021). Links between thrombosis and inflammation in traumatic brain injury. *Thrombosis Research*, *198*, 62–71. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.10.041>
120. Galindo, E. J., Flores, R. R., Mejia-Alvarez, R., Willis, A. M., & Tartis, M. S. (2024). Simultaneous high-frame-rate acoustic plane-wave and optical imaging of intracranial cavitation in polyacrylamide brain phantoms during blunt force impact. *Bioengineering*, *11*(2), 132. <https://doi.org/10.3390/bioengineering11020132>
121. Turk, K. W., Marin, A., Schiloski, K. A., Vives-Rodriguez, A. L., Uppal, P., Suh, C., Dwyer, B., Palumbo, R., & Budson, A. E. (2021). Head injury exposure in veterans presenting to memory disorders clinic: An observational study of clinical characteristics and relationship of event-related potentials and imaging markers. *Frontiers in Neurology*, *12*, 626767. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.626767>
122. Gilmore, C. S., Lim, K. O., Garvin, M. K., Wang, J. K., Ledolter, J., Fenske, A. L., Gentz, C. L., Nellis, J., Armstrong, M. T., & Kardon, R. H. (2020). Association of optical coherence tomography with longitudinal neurodegeneration in veterans with chronic mild traumatic brain injury. *JAMA Network Open*, *3*(12), e2030824. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30824>

123. Iacono, D., Murphy, E. K., Stimpson, C. D., Leonessa, F., & Perl, D. P. (2023). Double blast wave primary effect on synaptic, glymphatic, myelin, neuronal and neurovascular markers. *Brain Sciences*, *13*(2), 286. <https://doi.org/10.3390/brainsci13020286>
124. Santhanam, P., Teslovich, T., Wilson, S. H., Yeh, P. H., Oakes, T. R., & Weaver, L. K. (2019). Decreases in white matter integrity of ventro-limbic pathway linked to post-traumatic stress disorder in mild traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, *36*(7), 1093–1098. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5541>
125. Huang, W., Hu, W., Zhang, P., Wang, J., Jiang, Y., Ma, L., Zheng, Y., & Zhang, J. (2022). Early changes in the white matter microstructure and connectome underlie cognitive deficit and depression symptoms after mild traumatic brain injury. *Frontiers in Neurology*, *13*, 880902. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.880902>
126. Moyron, R. B., Vallejos, P. A., Fuller, R. N., Dean, N., & Wall, N. R. (2021). Neuroimaging and advanced research techniques may lead to improved outcomes in military members suffering from traumatic brain injury. *Trauma Surgery & Acute Care Open*, *6*(1), e000608. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2020-000608>
127. Mallas, E. J., De Simoni, S., Scott, G., Jolly, A. E., Hampshire, A., Li, L. M., Bourke, N. J., Roberts, S. A. G., Gorgoraptis, N., & Sharp, D. J. (2021). Abnormal dorsal attention network activation in memory impairment after traumatic brain injury. *Brain*, *144*(1), 114–127. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa380>
128. Miller, A. R., Martindale, S. L., Rowland, J. A., Walton, S., Talmy, T., & Walker, W. C. (2024). Blast-related mild TBI: LIMBIC-CENC focused review with implications commentary. *NeuroRehabilitation*, *55*(3), 329–345. <https://doi.org/10.3233/NRE-230268>
129. Pagulayan, K. F., Petrie, E. C., Cook, D. G., Hendrickson, R. C., Rau, H., Reilly, M., Mayer, C., Meabon, J. S., Raskind, M. A., Peskind, E. R., & Kleinhans, N. (2020). Effect of blast-related mTBI on the working memory system:

A resting state fMRI study. *Brain Imaging and Behavior*, 14(4), 949–960. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9987-9>

130. Dennis, E. L., Rowland, J. A., Esopenko, C., Tustison, N. J., Newsome, M. R., Hovenden, E. S., Avants, B. B., Gill, J., Hinds, S. R., 2nd, Kenney, K., Lindsey, H. M., Martindale, S. L., Pugh, M. J., Scheibel, R. S., Shahim, P. P., Shih, R., Stone, J. R., Troyanskaya, M., Walker, W. C., Werner, K., ... Wilde, E. A. (2024). Differences in brain volume in military service members and veterans after blast-related mild TBI: A LIMBIC-CENC study. *JAMA Network Open*, 7(11), e2443416. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.43416>

131. Rowland, J. A., Stapleton-Kotloski, J. R., Martindale, S. L., Rogers, E. E., Ord, A. S., Godwin, D. W., & Taber, K. H. (2021). Alterations in the topology of functional connectomes are associated with post-traumatic stress disorder and blast-related mild traumatic brain injury in combat veterans. *Journal of Neurotrauma*, 38(22), 3086–3096. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7450>

132. Sullivan, D. R., Miller, M. W., Wolf, E. J., Logue, M. W., Robinson, M. E., Fortier, C. B., Fonda, J. R., Wang, D. J., Milberg, W. P., McGlinchey, R. E., & Salat, D. H. (2021). Cerebral perfusion is associated with blast exposure in military personnel without moderate or severe TBI. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 41(4), 886–900. <https://doi.org/10.1177/0271678X20935190>

133. Tate, D. F., Wade, B. S. C., Velez, C. S., Bigler, E. D., Davenport, N. D., Dennis, E. L., Esopenko, C., Hinds, S. R., Kean, J., Kennedy, E., Kenney, K., Mayer, A. R., Newsome, M. R., Philippi, C. L., Pugh, M. J., Scheibel, R. S., Taylor, B. A., Troyanskaya, M., Werner, J. K., York, G. E., ... Wilde, E. A. (2024). Persistent MRI findings unique to blast and repetitive mild TBI: Analysis of the CENC/LIMBIC cohort injury characteristics. *Military Medicine*, 189(9-10), e1938–e1946. <https://doi.org/10.1093/milmed/usae031>

134. Kim, S., Ollinger, J., Song, C., Raiciulescu, S., Seenivasan, S., Wolfgang, A., Werner, J. K., & Yeh, P. H. (2024). White matter alterations in military service members with remote mild traumatic brain injury. *JAMA Network Open*, 7(4), e248121. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.8121>

135. da Silva Fiorin, F., Cunha do Espírito Santo, C., Santos do Nascimento, R., França, A. P., & Freire Royes, L. F. (2024). Behavioral deficits after mild traumatic brain injury by fluid percussion in rats. *Neuroscience Letters*, *818*, 137550. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2023.137550>
136. Fitzgerald, J., Houle, S., Cotter, C., Zimomra, Z., Martens, K. M., Vonder Haar, C., & Kokiko-Cochran, O. N. (2022). Lateral fluid percussion injury causes sex-specific deficits in anterograde but not retrograde memory. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *16*, 806598. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.806598>
137. Ho, M. H., Yen, C. H., Hsieh, T. H., Kao, T. J., Chiu, J. Y., Chiang, Y. H., Hoffer, B. J., Chang, W. C., & Chou, S. Y. (2021). CCL5 via GPX1 activation protects hippocampal memory function after mild traumatic brain injury. *Redox Biology*, *46*, 102067. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102067>
138. Miao, H. T., Song, R. X., Xin, Y., Wang, L. Y., Lv, J. M., Liu, N. N., Wu, Z. Y., Zhang, W., Li, Y., Zhang, D. X., & Zhang, L. M. (2023). Spautin-1 protects against mild TBI-induced anxiety-like behavior in mice via immunologically silent apoptosis. *Neuromolecular Medicine*, *25*(3), 336–349. <https://doi.org/10.1007/s12017-023-08737-2>
139. Browne, C. A., Wulf, H. A., Jacobson, M. L., Oyola, M. G., Wu, T. J., & Lucki, I. (2022). Long-term increase in sensitivity to ketamine's behavioral effects in mice exposed to mild blast-induced traumatic brain injury. *Experimental Neurology*, *350*, 113963. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113963>
140. Chen, Z., Wang, P., Cheng, H., Wang, N., Wu, M., Wang, Z., Wang, Z., Dong, W., Guan, D., Wang, L., & Zhao, R. (2023). Adolescent traumatic brain injury leads to incremental neural impairment in middle-aged mice: Role of persistent oxidative stress and neuroinflammation. *Frontiers in Neuroscience*, *17*, 1292014. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1292014>
141. Li, Z., Li, Y., Zhao, J., Pang, Z., & Guo, F. (2024). Genistein inhibits NLRP3/caspase-1 signalling to alleviate traumatic brain injury-induced anxiety-like behaviours in rats. *Acta Neuropsychiatrica*, *36*(4), 242–248. <https://doi.org/10.1017/neu.2024.22>

142. Tseitlin, L., Richmond-Hacham, B., Vita, A., Schreiber, S., Pick, C. G., & Bikovski, L. (2023). Measuring anxiety-like behavior in a mouse model of mTBI: Assessment in standard and home cage assays. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *17*, 1140724. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1140724>
143. Shi, Q. X., Chen, B., Nie, C., Zhao, Z. P., Zhang, J. H., Si, S. Y., Cui, S. J., & Gu, J. W. (2020). A novel model of blast-induced traumatic brain injury caused by compressed gas produced sustained cognitive deficits in rats: Involvement of phosphorylation of tau at the Thr205 epitope. *Brain Research Bulletin*, *157*, 149–161. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.02.002>
144. Fox, L. C., Scholl, J. L., Palmer, G. M., Forster, G. L., & Watt, M. J. (2023). Sex differences in the effects of mild traumatic brain injury and progesterone treatment on anxiety-like behavior and fear conditioning in rats. *Experimental Neurology*, *365*, 114415. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114415>
145. Kozlova, Y. V., Abdul-Ohly, L. V., Kosharnyi, A. V., Kytova, I. V., & Korzachenko, M. A. (2021). *Device for studying the effect of the shock wave of an explosion on the body (Ukrainian patent No. U202100358)*. Ukrainian National Office for Intellectual Property and Innovations.
146. Rhodes, A. (2013). Fixation of tissues. In S. K. Suvarna, C. Layton, & J. D. Bancroft (Eds.), *Bancroft's theory and practice of histological techniques* (7th ed., pp. 63–87). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4226-3.00004-4>
147. Bagriy, M. M., Dibrova, V. A., Popadynets, O. G., & Grischuk, M. I. (2016). *Methods of morphological research*. New Book.
148. Bancroft, J. D., & Layton, C. (2013). The hematoxylin and eosin. In S. K. Suvarna, C. Layton, & J. D. Bancroft (Eds.), *Bancroft's theory and practice of histological techniques* (7th ed., pp. 173–186). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4226-3.00010-X>
149. Zhang, X. Y., Diaz-del-Castillo, M., Kong, L., Daniels, N., MacIntosh-Smith, W., Abdallah, A., Domanski, D., Sofrenovic, D., Yeung, T. P. S., Valiente, D., Vollert, J., Sena, E., Rice, A. S., & Soliman, N. (2023). A systematic review and meta-analysis of thigmotactic behaviour in the open field test in rodent models

associated with persistent pain. *PLOS ONE*, 18(9), e0290382. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290382>

150. Bureš, J., Burešová, O., & Huston, J. P. (1983). *Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior* (2nd ed.). Elsevier Science Publishers. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(84\)90064-2](https://doi.org/10.1016/0149-7634(84)90064-2)

151. Moreno-Santos, B., Marchi-Coelho, C., Costa-Ferreira, W., & Crestani, C. C. (2021). Angiotensinergic receptors in the medial amygdaloid nucleus differently modulate behavioral responses in the elevated plus-maze and forced swimming test in rats. *Behavioural Brain Research*, 397, 112947. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112947>

152. Kraeuter, A. K., Guest, P. C., & Sarnyai, Z. (2019). The elevated plus maze test for measuring anxiety-like behavior in rodents. In P. C. Guest (Ed.), *Pre-clinical models: Techniques and protocols* (pp. 69–74). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_4

153. Ari, C., D'Agostino, D. P., Diamond, D. M., Kindy, M., Park, C., & Kovács, Z. (2019). Elevated plus maze test combined with video tracking software to investigate the anxiolytic effect of exogenous ketogenic supplements. *Journal of Visualized Experiments*, 143, e58396. <https://doi.org/10.3791/58396>

154. Guillén-Ruiz, G., Cueto-Escobedo, J., Hernández-López, F., Rivera-Aburto, L. E., Herrera-Huerta, E. V., & Rodríguez-Landa, J. F. (2021). Estrous cycle modulates the anxiogenic effects of caffeine in the elevated plus maze and light/dark box in female rats. *Behavioural Brain Research*, 413, 113469. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113469>

155. Koabel, J., McNivens, M., McKee, P., Pautassi, R., Bordner, K., & Nizhnikov, M. (2021). The offspring of alcohol-exposed sires exhibit heightened ethanol intake and behavioral alterations in the elevated plus maze. *Alcohol*, 92, 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2021.01.009>

156. Zelko, M. D., Robinson, S. R., Hill-Yardin, E. L., & Nasser, H. (2025). Resolving anxiety-like behaviour inconsistencies in the elevated plus maze by

tracking exploration depth and timing. *Behavior Research Methods*, 57(8), 210. <https://doi.org/10.3758/s13428-025-02738-8>

157. Pitts, M. W. (2018). Barnes maze procedure for spatial learning and memory in mice. *Bio-Protocol*, 8(5), e2744. <https://doi.org/10.21769/bioprotoc.2744>

158. Hu, C., Luo, Y., Wang, H., Kuang, S., Liang, G., Yang, Y., Mai, S., & Yang, J. (2017). Re-evaluation of the interrelationships among the behavioral tests in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *PLOS ONE*, 12(9), e0185129. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185129>

159. Heinz, D. E., Schöttle, V. A., Nemcova, P., Binder, F. P., Ebert, T., Domschke, K., & Wotjak, C. T. (2021). Exploratory drive, fear, and anxiety are dissociable and independent components in foraging mice. *Translational Psychiatry*, 11(1), 318. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01458-9>

160. Estanislau, C., Veloso, A. W. N., Filgueiras, G. B., Maio, T. P., Dal-Cól, M. L. C., Cunha, D. C., & Morato, S. (2019). Rat self-grooming and its relationships with anxiety, de-arousal and perseveration: Evidence for a self-grooming trait. *Physiology & Behavior*, 209, 112585. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112585>

161. Kozlova, Y. V. (2022). Behavior of rats in the open field within the early period after light-degree blast-induced neurotrauma. *Neurophysiology*, 53(2), 101–108. <https://doi.org/10.1007/s11062-022-09921-z>

162. Kraeuter, A. K., Guest, P. C., & Sarnyai, Z. (2019). The open field test for measuring locomotor activity and anxiety-like behavior. In P. C. Guest (Ed.), *Pre-clinical models: Techniques and protocols* (pp. 99–103). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_9

163. Kozlova, Y. V., & Kozlov, S. V. (2023). Changes of trace elements in the cerebellum and their influence on rats' behavior in the elevated plus maze in the acute period of mild blast-induced brain injury. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 78, 127189. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2023.127189>

164. Ehmer, I., Crown, L., van Leeuwen, W., Feenstra, M., Willuhn, I., & Denys, D. (2020). Evidence for distinct forms of compulsivity in the SAPAP3 mutant mouse model for obsessive-compulsive disorder. *eNeuro*, 7(2), ENEURO.0245-19.2020. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0245-19.2020>
165. Baskin, B., Lee, S. J., Skillen, E., Wong, K., Rau, H., Hendrickson, R. C., Pagulayan, K., Raskind, M. A., Peskind, E. R., Phillips, P. E. M., Cook, D. G., & Schindler, A. G. (2021). Repetitive blast exposure increases appetitive motivation and behavioral inflexibility in male mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 792648. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.792648>
166. Tucker, L. B., & McCabe, J. T. (2021). Measuring anxiety-like behaviors in rodent models of traumatic brain injury. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 682935. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.682935>
167. Adler, A. B., & Gutierrez, I. A. (2022). Acute stress reaction in combat: Emerging evidence and peer-based interventions. *Current Psychiatry Reports*, 24(4), 277–284. <https://doi.org/10.1007/s11920-022-01335-2>
168. Ghafarimoghadam, M., Mashayekh, R., Gholami, M., Fereydani, P., Shelley-Tremblay, J., Kandezi, N., Sabouri, E., & Motaghinejad, M. (2022). A review of behavioral methods for the evaluation of cognitive performance in animal models: Current techniques and links to human cognition. *Physiology & Behavior*, 244, 113652. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113652>
169. López-Moraga, A., Beckers, T., & Luyten, L. (2022). The effects of stress on avoidance in rodents: An unresolved matter. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16, 983026. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.983026>
170. Colucci-D'Amato, L., Speranza, L., & Volpicelli, F. (2020). Neurotrophic factor BDNF: Physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration, and brain cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7777. <https://doi.org/10.3390/ijms21207777>
171. Pisani, A., Paciello, F., Del Vecchio, V., Malesci, R., De Corso, E., Cantone, E., & Fetoni, A. R. (2023). The role of BDNF as a biomarker in cognitive

and sensory neurodegeneration. *Journal of Personalized Medicine*, 13(4), 652.
<https://doi.org/10.3390/jpm13040652>

172. Dickerson, M. R., Murphy, S. F., Urban, M. J., White, Z., & VandeVord, P. J. (2021). Chronic anxiety- and depression-like behaviors are associated with glial-driven pathology following repeated blast-induced neurotrauma. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 787475.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.787475>

173. Kozlova, Y. V., Maslak, G. S., Netronina, O. V., & Abraimova, O. E. (2024). BDNF expression in rats in the dynamics of blast-induced brain injury. *Perspektyvy ta Innovatsiyi Nauky*, 42(8), 1075–1084.
[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8\(42\)-1075-1084](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-8(42)-1075-1084)

174. Schober, P., Boer, C., & Schwarte, L. A. (2018). Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation. *Anesthesia & Analgesia*, 126(5), 1763–1768. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>

175. Acikgoz, B., Dalkiran, B., & Dayi, A. (2022). An overview of the currency and usefulness of behavioral tests used from past to present to assess anxiety, social behavior, and depression in rats and mice. *Behavioural Processes*, 200, 104670. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2022.104670>

176. Del Pilar, C., Lebrón-Galán, R., Pérez-Martín, E., Pérez-Revuelta, L., Ávila-Zarza, C. A., Alonso, J. R., Clemente, D., Weruaga, E., & Díaz, D. (2021). The selective loss of Purkinje cells induces specific peripheral immune alterations. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15, 773696.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2021.773696>

177. Özen, I., Mai, H., De Maio, A., Ruscher, K., Michalettos, G., Clausen, F., Marklund, N., & Boza-Serrano, A. (2022). Purkinje cell vulnerability induced by diffuse traumatic brain injury is linked to disruption of long-range neuronal circuits. *Acta Neuropathologica Communications*, 10(1), 129.
<https://doi.org/10.1186/s40478-022-01435-3>

178. Heyburn, L., Abutarboush, R., Goodrich, S., Urioste, R., Batuure, A., Wheel, J., Wilder, D. M., Arun, P., Ahlers, S. T., Long, J. B., & Sajja, V. S. (2021).

Repeated low-level blast acutely alters brain cytokines, neurovascular proteins, mechanotransduction, and neurodegenerative markers in a rat model. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *15*, 636707. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.636707>

179. Bradshaw, D. V., Jr., Kim, Y., Fu, A., Marion, C. M., Radomski, K. L., McCabe, J. T., & Armstrong, R. C. (2021). Repetitive blast exposure produces white matter axon damage without subsequent myelin remodeling: In vivo analysis of brain injury using fluorescent reporter mice. *Neurotrauma Reports*, *2*(1), 180–192. <https://doi.org/10.1089/neur.2020.0058>

180. Danduga, R. C. S. R., & Kola, P. K. (2024). Elevated plus maze for assessment of anxiety and memory in rodents. In S. K. Ray (Ed.), *Neuroprotection* (Vol. 2761, pp. 93–96). Humana. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3662-6_8

181. Hilton, J. R., Simpson, S. R., Sherman, E. R., Raby-Smith, W., Azvine, K., Arribas, M., Zou, J., Deiana, S., Hengerer, B., & Cahill, E. N. (2023). Reactivity to conditioned threat cues is distinct from exploratory drive in the elevated plus maze. *European Journal of Neuroscience*, *57*(1), 54–63. <https://doi.org/10.1111/ejn.15870>

182. Gaspar, L., Bartman, S., Coppotelli, G., & Ross, J. M. (2023). Effect of apparatus characteristics on anxiety-like behavior in young adult and old mice of both sexes assessed by the elevated plus maze assay. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *17*, 1182661. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1182661>

183. Hubbard, W. B., Velmurugan, G. V., Brown, E. P., & Sullivan, P. G. (2022). Resilience of females to acute blood-brain barrier damage and anxiety behavior following mild blast traumatic brain injury. *Acta Neuropathologica Communications*, *10*(1), 93. <https://doi.org/10.1186/s40478-022-01395-8>

184. Matson, L. M., Adler, A. B., Quartana, P. J., Wright, K. M., Dickstein, B. D., & Castro, C. A. (2022). Management of acute stress reactions in the military: A stepped care approach. *Current Psychiatry Reports*, *24*(9), 799–808. <https://doi.org/10.1007/s11920-022-01388-3>

185. Hellewell, S. C., Granger, D. A., & Cernak, I. (2023). Blast-induced neurotrauma results in spatially distinct gray matter alteration alongside hormonal

alteration: A preliminary investigation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6797. <https://doi.org/10.3390/ijms24076797>

186. Manohar, S., Adler, H. J., Chen, G. D., & Salvi, R. (2020). Blast-induced hearing loss suppresses hippocampal neurogenesis and disrupts long-term spatial memory. *Hearing Research*, 395, 108022. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.108022>

187. Rodríguez Peris, L., Scheuber, M. I., Shan, H., Braun, M., & Schwab, M. E. (2024). Barnes maze test for spatial memory: A new, sensitive scoring system for mouse search strategies. *Behavioural Brain Research*, 458, 114730. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114730>

188. Gao, L., Zhang, Y., Sterling, K., & Song, W. (2022). Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Translational Neurodegeneration*, 11(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00279-0>

189. Hoffman, J. R., Ostfeld, I., Stout, J. R., Harris, R. C., Kaplan, Z., & Cohen, H. (2015). β -Alanine supplemented diets enhance behavioral resilience to stress exposure in an animal model of PTSD. *Amino Acids*, 47(6), 1247–1257. <https://doi.org/10.1007/s00726-015-1952-y>

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Чабан, В. О., Козлова, Ю. В., & Бондаренко, М. О. (2023). Повторювана вибухо-індукована нейротравма (систематичний огляд). *Медицина сьогодні і завтра*, 92(3). <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.3.ckb> (Дисертантом особисто проведено інформаційний пошук, систематизацію літератури, аналіз даних та підготовку матеріалу для публікації).
2. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2025). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Гістопатологічні зміни гіпокампа та мозочка щурів. *Медичні перспективи*, 30(2), 13–19. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.2.333132> (Дисертантом особисто проведено моделювання травми, забір матеріалу, аналіз гістологічних змін та узагальнення результатів).
3. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2025). Зміни пам'яті у щурів у динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми. *Запорізький медичний журнал*, 27(3), 227–232. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.3.329420> (Дисертантом особисто проведено поведінкові тести, статистичну обробку та інтерпретацію отриманих даних).
4. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2025). Поведінкова активність щурів в динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми. *Перспективи та інновації науки. Серія «Медицина»*, 6(52), 2154–2166. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6\(52\)-2154-2166](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-6(52)-2154-2166) (Дисертантом особисто виконано експериментальну частину, відеофіксацію, аналіз траєкторій та написання тексту статті).
5. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2025). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Динаміка змін рівня BDNF у плазмі крові щурів. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА*, 25(2), 185–189. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.2.185> (Дисертантом особисто проведено забір крові, підготовку зразків, аналіз біохімічних показників та формулювання висновків).

ДОДАТОК Б**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2022). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Актуальність проблеми. In *Медицина III тисячоліття* (р. 335). ХНМУ. (Дисертантом особисто проведено пошук, аналіз літературних джерел та написання тексту тез)
2. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2023). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Вплив на мозочок. In *Новини і перспективи медичної науки* (р. 108). ДДМУ. (Дисертантом особисто проведено пошук, аналіз літературних джерел та написання тексту тез)
3. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2023). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Вплив на гіпокамп. In *XXII читання ім. В. В. Підвисоцького* (рр. 158–159). ОНМедУ. (Дисертантом особисто проведено пошук, аналіз літературних джерел та написання тексту тез)
4. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2023). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Вплив на мигдалеподібне тіло. In *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* (рр. 315–316). НФаУ. (Дисертантом особисто проведено пошук, аналіз літературних джерел та написання тексту тез)
5. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2023). Зміни вертикальної рухової активності щурів у тесті «Відкрите поле» у гострому та ранньому періодах повторюваної вибухо-індукованої нейротравми. In *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція* (р. 500). НФаУ. (Дисертантом особисто проведено моделювання травми, поведінковий тест, статистичну обробку, інтерпретацію отриманих результатів та написання тексту тез)
6. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2024). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Вплив на масу тіла. In *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* (рр. 220–

221). НФаУ. (Дисертантом особисто проведено моделювання травми, поведінковий тест, вимірювання маси тіла щурів, статистичну обробку, інтерпретацію отриманих результатів та написання тексту тез)

7. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2024). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Вплив на кількість та загальний час грумінгу щурів у «Піднесеному хрестоподібному лабіринті». In *Новини і перспективи медичної науки* (р. 106). ДДМУ. (Дисертантом особисто проведено моделювання травми, поведінковий тест, статистичну обробку, інтерпретацію отриманих результатів та написання тексту тез)

8. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2024). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Вплив на вертикальну рухову активність щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті. In *XXIII читання ім. В. В. Підвисоцького* (р. 149). ОНМедУ. (Дисертантом особисто проведено моделювання травми, поведінковий тест, статистичну обробку, інтерпретацію отриманих результатів та написання тексту тез)

9. Чабан, В. О., Колдунов, В. В., & Клопоцький, Г. А. (2024). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Вплив на тривалість перебування на перехресті щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті. In *Клінічна анатомія та патологічна фізіологія: Значущість для формування клінічного мислення майбутнього лікаря* (pp. 55–56). ОНМедУ. (Дисертантом особисто проведено моделювання травми, поведінковий тест, статистичну обробку, інтерпретацію отриманих результатів та написання тексту тез)

10. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2024). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Морфологічні зміни гіпокампа щурів. In *Теорія та практика сучасної морфології* (pp. 165–166). ДДМУ. (Дисертантом особисто проведено моделювання травми, забір матеріалу, аналіз морфологічних змін, інтерпретацію отриманих результатів та написання тексту тез)

11. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2024). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Зміни поведінки щурів під час умовної реакції пасивного уникнення. In *Актуальні питання патології за умов дії*

надзвичайних факторів на організм (рр. 64–65). ТНМУ. (Дисертантом особисто проведено моделювання травми, тестування асоціативної пам'яті, статистичну обробку, інтерпретацію отриманих результатів та написання тексту тез)

12. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2025). Зміни рівня BDNF у плазмі крові щурів після повторюваної вибухо-індукованої нейротравми. In *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* (р. 312). НФаУ. (Дисертантом особисто проведено моделювання травми, забір матеріалу, статистичну обробку отриманих результатів та написання тексту тез)

13. Чабан, В. О., & Козлова, Ю. В. (2025). Повторювана вибухо-індукована нейротравма: Морфологічні зміни у мозочку щурів. In *XXIV читання ім. В. В. Підвисоцького* (рр. 186–187). ОНМедУ. (Дисертантом особисто проведено моделювання травми, забір матеріалу, аналіз морфологічних змін, інтерпретацію отриманих результатів та написання тексту тез)

ДОДАТОК В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Дніпровського
державного медичного університету, д.мед.н.,
професор



Олександр ГУДАР'ЯН

10 жовтня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** функціональні, морфологічні та біохімічні зміни головного мозку щурів з повторюваною вибухо-індукованою нейротравмою.
- 2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул.В.Вернадського,9. Аспірант кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Чабан В.О.
- 3. Джерело інформації:**
 1. Chaban, V. O., & Kozlova, Y. V. (2025). Memory changes in rats following repeated blast-induced neurotrauma. *Zaporozhye Medical Journal*, 27(3), 227–232. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.3.329420>
 2. Chaban, V., & Kozlova, Y. (2025). Repeated blast-induced neurotrauma: histopathological changes in the hippocampus and cerebellum of rats. *Medicni Perspektivi*, 30(2), 13–19. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.2.333132>
 3. Chaban, V., & Kozlova, Y. (2025). Repeated blast-induced neurotrauma: Dynamics of changes in BDNF levels in rat blood plasma. *Current Issues of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 25(2), 185–189. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.2.185>
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету.
- 5. Форма впровадження:** використовується під час освітнього процесу з дисциплін «Патологічна фізіологія».
- 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів з питань особливостей патогенного впливу фізичних факторів, а саме патогенезу повторюваної вибухо-індукованої нейротравми.
- 7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної анатомії, судової медицини і патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету, протокол №4 від 10 жовтня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної анатомії,
судової медицини і патологічної фізіології
ДДМУ, д.мед.н., професор

Олександра ПОСЛАВСЬКА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Дніпровського
державного медичного університету, д.мед.н.,
професор



Олександр ГУДАР'ЯН

» жовтня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** функціональні, морфологічні та біохімічні зміни головного мозку щурів з повторюваною вибухо-індукованою нейротравмою.
2. **Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул.В.Вернадського,9. Аспірант кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Чабан В.О.
3. **Джерело інформації:**
 1. Chaban, V. O., & Kozlova, Y. V. (2025). Memory changes in rats following repeated blast-induced neurotrauma. Zaporozhye Medical Journal, 27(3), 227–232. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.3.329420>
 2. Chaban, V., & Kozlova, Y. . (2025). Repeated blast-induced neurotrauma: histopathological changes in the hippocampus and cerebellum of rats. Medicni Perspektivi, 30(2), 13–19. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.2.333132>
 3. Chaban, V., & Kozlova, Y. (2025). Repeated blast-induced neurotrauma: Dynamics of changes in BDNF levels in rat blood plasma. Current Issues of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy, 25(2), 185–189. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.2.185>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра фізіології Дніпровського державного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** використовується під час освітнього процесу з дисциплін «Фізіологія».
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів з питань особливостей патогенного впливу фізичних факторів, а саме патогенезу повторюваної вибухо-індукованої нейротравми.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фізіології Дніпровського державного медичного університету, протокол № 4 від 9 жовтня 2025р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри фізіології ДДМУ,
д.мед.н., професор

Олександр РОДИНСЬКИЙ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та навчальної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова,
к.мед.н., професор

Інна АНДРУШКО

« 09 » січня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** функціональні, морфологічні та біохімічні зміни головного мозку щурів з повторюваною вибухо-індукованою нейротравмою.
2. **Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул.В.Вернадського,9. Аспірант кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Чабан В.О.
3. **Джерело інформації:**
 1. Chaban, V. O., & Kozlova, Y. V. (2025). Memory changes in rats following repeated blast-induced neurotrauma. *Zaporozhye Medical Journal*, 27(3), 227–232. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.3.329420>
 2. Chaban, V., & Kozlova, Y. (2025). Repeated blast-induced neurotrauma: histopathological changes in the hippocampus and cerebellum of rats. *Medicini Perspektivi*, 30(2), 13–19. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.2.333132>
 3. Chaban, V., & Kozlova, Y. (2025). Repeated blast-induced neurotrauma: Dynamics of changes in BDNF levels in rat blood plasma. *Current Issues of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 25(2), 185–189. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.2.185>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.
5. **Форма впровадження:** використовується під час освітнього процесу з дисципліни «Патологічна фізіологія».
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів з питань особливостей патогенного впливу фізичних факторів, а саме патогенезу повторюваної вибухо-індукованої нейротравми.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено на кафедрі патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, протокол №8 від 9 січня 2026 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології
ВНМУ, к.мед.н., доцент

Вікторія ПІЛІПОНОВА

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. першого проректора з науково-педагогічної роботи Полтавського державного медичного університету, професор

6 січня 2026 р.



Іван СТАРЧЕНКО

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: функціональні, морфологічні та біохімічні зміни головного мозку щурів з повторюваною вибухо-індукованою нейротравмою.

2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса: Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул.В.Вернадського,9. Аспірант кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Чабан В.О.

3. Джерело інформації:

1. Chaban, V. O., & Kozlova, Y. V. (2025). Memory changes in rats following repeated blast-induced neurotrauma. *Zaporozhye Medical Journal*, 27(3), 227–232. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.3.329420>
2. Chaban, V., & Kozlova, Y. (2025). Repeated blast-induced neurotrauma: histopathological changes in the hippocampus and cerebellum of rats. *Medycyni Perspektivi*, 30(2), 13–19. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.2.333132>
3. Chaban, V., & Kozlova, Y. (2025). Repeated blast-induced neurotrauma: Dynamics of changes in BDNF levels in rat blood plasma. *Current Issues of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 25(2), 185–189. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.2.185>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патофізіології Полтавського державного медичного університету.

5. Термін впровадження: вересень-листопад 2025 р.

6. Форма впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях з патофізіології за темою «Патофізіологія нервової системи».

7. Ефективність впровадження: підвищення якості знань здобувачів з питань особливостей патогенного впливу фізичних факторів, а саме патогенезу повторюваної вибухо-індукованої нейротравми.

8. Зауваження та пропозиції. Не виносилися.

9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патофізіології, протокол № 8 від 9 грудня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патофізіології
Полтавського державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

Віталій КОСТЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету,
д.м.н., професор

Валім ВІЗІР

10 » січня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** функціональні, морфологічні та біохімічні зміни головного мозку щурів з повторюваною вибухо-індукованою нейротравмою.
2. **Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул.В.Вернадського,9. Аспірант кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Чабан В.О.
3. **Джерело інформації:**
 1. Chaban, V. O., & Kozlova, Y. V. (2025). Memory changes in rats following repeated blast-induced neurotrauma. *Zaporozhye Medical Journal*, 27(3), 227–232. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.3.329420>
 2. Chaban, V., & Kozlova, Y. (2025). Repeated blast-induced neurotrauma: histopathological changes in the hippocampus and cerebellum of rats. *Medicni Perspektivi*, 30(2), 13–19. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.2.333132>
 3. Chaban, V., & Kozlova, Y. (2025). Repeated blast-induced neurotrauma: Dynamics of changes in BDNF levels in rat blood plasma. *Current Issues of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 25(2), 185–189. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.2.185>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.
5. **Форма впровадження:** використовується під час освітнього процесу з дисциплін «Патологічна фізіологія».
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів з питань особливостей патогенного впливу фізичних факторів, а саме патогенезу повторюваної вибухо-індукованої нейротравми.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено на кафедрі патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, протокол № 9 від 20 01 2026 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології
з курсом нормальної фізіології ЗДМФУ,
д.мед.н., професор

Ольга ГАНЧЕВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського,
д.мед.н., професор

Аркадій ШУЛЬГАЙ

« 08 » _____ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: функціональні, морфологічні та біохімічні зміни головного мозку щурів з повторюваною вибухо-індукованою нейротравмою.
2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса: Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. В.Вернадського,9. Аспірант кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Чабан В.О.
3. Джерело інформації:
 1. Chaban, V. O., & Kozlova, Y. V. (2025). Memory changes in rats following repeated blast-induced neurotrauma. Zaporozhye Medical Journal, 27(3), 227–232. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.3.329420>
 2. Chaban, V., & Kozlova, Y. (2025). Repeated blast-induced neurotrauma: histopathological changes in the hippocampus and cerebellum of rats. Medicini Perspektivi, 30(2), 13–19. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.2.333132>
 3. Chaban, V., & Kozlova, Y. (2025). Repeated blast-induced neurotrauma: Dynamics of changes in BDNF levels in rat blood plasma. Current Issues of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy, 25(2), 185–189. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.2.185>
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.
5. Форма впровадження: використовується під час освітнього процесу з дисциплін «Патологічна фізіологія».
6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань здобувачів з питань особливостей патогенного впливу фізичних факторів, а саме патогенезу повторюваної вибухо-індукованої нейротравми.
7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися. Обговорено на кафедрі патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, протокол № 1 від 8 серпня 2026 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного
медичного університету імені І.Я.
Горбачевського Міністерства охорони
здоров'я України, д.мед.н., професор



Ольга ДЕНЕФІЛЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та навчальної роботи Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,
д.мед.н., професор



Олег ВЛАСЕНКО

« 08 »

2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** функціональні, морфологічні та біохімічні зміни головного мозку щурів з повторюваною вибухо-індукованою нейротравмою.
2. **Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул.В.Вернадського,9. Аспірант кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Чабан В.О.
3. **Джерело інформації:**
 1. Chaban, V. O., & Kozlova, Y. V. (2025). Memory changes in rats following repeated blast-induced neurotrauma. *Zaporozhye Medical Journal*, 27(3), 227–232. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.3.329420>
 2. Chaban, V., & Kozlova, Y. (2025). Repeated blast-induced neurotrauma: histopathological changes in the hippocampus and cerebellum of rats. *Medicini Perspektivi*, 30(2), 13–19. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.2.333132>
 3. Chaban, V., & Kozlova, Y. (2025). Repeated blast-induced neurotrauma: Dynamics of changes in BDNF levels in rat blood plasma. *Current Issues of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 25(2), 185–189. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.2.185>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патофізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
5. **Форма впровадження:** використовується під час освітнього процесу з дисциплін «Патологічна фізіологія».
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів з питань особливостей патогенного впливу фізичних факторів, а саме патогенезу повторюваної вибухо-індукованої нейротравми.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено на кафедрі патофізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, протокол №17 від 08 січня 2026 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патофізіології НМУ імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор

 Сергій ЗЯБЛІЦЕВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з навчально-педагогічної роботи
Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна
Антон ПТЕДІМОВ

« 05 » грудня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** функціональні, морфологічні та біохімічні зміни головного мозку щурів з повторюваною вибухо-індукованою нейротравмою.
2. **Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Аспірант кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Чабан В. О.
3. **Джерело інформації:**
 1. Chaban, V. O., & Kozlova, Y. V. (2025). Memory changes in rats following repeated blast-induced neurotrauma. *Zaporozhye Medical Journal*, 27(3), 227–232. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.3.329420>
 2. Chaban, V., & Kozlova, Y. (2025). Repeated blast-induced neurotrauma: histopathological changes in the hippocampus and cerebellum of rats. *Medicini Perspektivi*, 30(2), 13–19. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.2.333132>
 3. Chaban, V., & Kozlova, Y. (2025). Repeated blast-induced neurotrauma: Dynamics of changes in BDNF levels in rat blood plasma. *Current Issues of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 25(2), 185–189. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.2.185>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.
5. **Форма впровадження:** використовується під час освітнього процесу з дисципліни «Патологічна фізіологія».
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів з питань особливостей патогенного впливу фізичних факторів, а саме патогенезу повторюваної вибухо-індукованої нейротравми.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено на кафедрі загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, протокол № 5 від 5 грудня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:

професор ЗВО кафедри загальної та
клінічної патології медичного факультету
Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна, д.мед.н., професор



Олена ПРОЦЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Одеського національного
медичного університету МОЗ України

Валерій ЗАПОРОЖАН

« 02 » січня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** функціональні, морфологічні та біохімічні зміни головного мозку щурів з повторюваною вибухо-індукованою нейротравмою.
- 2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Аспірант кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Чабан В.О.
- 3. Джерело інформації:**
 1. Chaban, V. O., & Kozlova, Y. V. (2025). Memory changes in rats following repeated blast-induced neurotrauma. *Zaporozhye Medical Journal*, 27(3), 227–232. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.3.329420>
 2. Chaban, V., & Kozlova, Y. (2025). Repeated blast-induced neurotrauma: histopathological changes in the hippocampus and cerebellum of rats. *Medicini Perspektivi*, 30(2), 13–19. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.2.333132>
 3. Chaban, V., & Kozlova, Y. (2025). Repeated blast-induced neurotrauma: Dynamics of changes in BDNF levels in rat blood plasma. *Current Issues of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 25(2), 185–189. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.2.185>
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра фізіології, патологічної фізіології, медичної фізики та інформатики Одеського національного медичного університету.
- 5. Форма впровадження:** використовується під час освітнього процесу з дисциплін «Патологічна фізіологія» за темами «Патофізіологія нервової системи».
- 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів з питань особливостей патогенного впливу фізичних факторів, а саме патогенезу повторюваної вибухо-індукованої нейротравми.
- 7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено на кафедрі фізіології, патологічної фізіології, медичної фізики та інформатики Одеського національного медичного університету, 14 листопада 2025 р., протокол № 2.

Відповідальний за впровадження:

професор кафедри фізіології, патологічної фізіології,
медичної фізики та інформатики Одеського національного
медичного університету МОЗ України
Заслужений діяч науки і техніки України
д.мед.н., професор

Руслан ВАСТЬЯНОВ