

ВПЛИВ ЛЕГКОЇ ВИБУХОВО-КОНТУЗІЙНОЇ ТРАВМИ НА ПОКАЗНИКИ ТРИВОЖНОСТІ У МИШЕЙ

Д.О. Сальников, О.С. Прокопюк

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, Україна

Спричинені вибуховою хвилею черепно-мозкові травми є однією з провідних причин смерті та інвалідності серед військовослужбовців під час війни, тому проведення наукових досліджень у цьому напрямку наразі є особливо актуальним. Особливу увагу клініцистів і теоретиків привертає легка вибухова черепно-мозкова травма, оскільки її перебіг відрізняється гетерогенністю, нестабільністю симптомів, розвитком когнітивно-поведінкових розладів у гострому періоді та проявів нейродегенерації у віддаленому періоді. Недостатня ефективність існуючих програм лікування наслідків легкої вибухової черепно-мозкової травми потребує їх удосконалення, що обумовлює потребу в розробці відповідних експериментальних моделей на тваринах.

Мета дослідження – з'ясувати прийнятність обраної моделі для дослідження впливу легкої вибухової черепно-мозкової травми на рівень тривожності мишей.

Матеріали і методи. Вибухову черепно-мозкову травму легкого ступеня у тварин формували із застосуванням вдосконаленої моделі пристрою на основі пейнтбольної рушниці, оснащеної редуктором подачі повітря з манометром для створення вибухової хвилі заданої потужності. Рівень тривожності мишей визначали за допомогою тесту припіднятого хрестоподібного лабіринту через 3 дні, 1, 2 і 3 тижні та 1 і 2 місяці після моделювання легкої вибухової черепно-мозкової травми. Аналізували такі показники: відсоток загального часу перебування мишей у закритих рукавах лабіринту, коефіцієнти надання переваги відвідуванню закритого рукава лабіринту та перебуванню в ньому, тривалість одного епізоду перебування на платформі між рукавами лабіринту та число зазирань під відкриті рукави лабіринту. Маніпуляції з тваринами проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) і узгоджених із положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). Дослідження схвалено Комітетом із біоетики при ІПКіК НАН України (Протокол №1 від 26.01.2020). Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою програмного пакету «StatGraphics Plus 2.1» (Statgraphics Technologies, Inc., США) шляхом дисперсійного аналізу з використанням Post hoc критеріїв Шеффе, Бонферроні, Фішера LSD, Тьюкі-Крамера та Краскела-Уолліса. Достовірність впливу фактора на досліджуваній параметр визначали за критерієм p -value. Відмінності вважали значущими при $p \leq 0,05$. Дослідження виконано в рамках наукового проекту «Кріотехнології в подоланні наслідків бойової вибухової травми головного мозку» програмно-цільової конкурсної тематики НАН України за пріоритетним напрямом «Розроблення сучасних біологічних та біомедичних методів, діагностичних засобів і технологій для забезпечення держави у воєнний та повоєнний час», номер державної реєстрації 0125U000872.

Результати. Виявлено зміни показників тесту, характерні для стану підвищеної тривожності: збільшення відсотка загального часу перебування мишей у закритих рукавах лабіринту, зростання коефіцієнтів надання переваги відвідуванню закритого рукава лабіринту та перебуванню в ньому, скорочення середньої тривалості одного епізоду перебування на платформі між рукавами лабіринту та зниження дослідницької активності (зменшення числа зазирань під відкриті рукави лабіринту).

Висновки. Аналізом результатів дослідження доведено, що після моделювання у мишей легкої вибухової черепно-мозкової травми у них виникає стан підвищеної тривожності, про що свідчать зміни показників тесту, які стають значущими через 3 дні або через 1 тиждень після травми і зберігаються мінімум 2 місяці.

Ключові слова: легка вибухова черепно-мозкова травма, тривожність, тест припіднятого хрестоподібного лабіринту.

Клінічна та експериментальна патологія. 2026; Т.25, № 1 (95). С. 85-92.

DOI 10.24061/1727-4338.XXV.1.95.2026.12

E-mail: dmytrosalnikov1@gmail.com

THE INFLUENCE OF MILD BLAST-CONTUSION INJURY ON ANXIETY INDICATORS IN MICE

Key words: mild blast-induced craniocerebral

D.O. Salnykov, O.S. Prokopiuk

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Blast-induced traumatic brain injuries are one of the leading causes of death and disability among military personnel during war, so conducting scientific research in this area is currently very relevant. Mild blast-induced craniocerebral trauma attracts particular attention of clinicians and theorists, since its course is characterized by heterogeneity, instability of symptoms, development of cognitive-behavioral disorders in the acute period and manifestations of neurodegeneration in the long term. The insufficient effectiveness of existing programs for the treatment of the consequences of mild blast-induced craniocerebral trauma requires their improvement, which necessitates the development of appropriate experimental animal models.

Objective - to determine the acceptability of the selected model for studying the effect of mild blast-induced craniocerebral trauma on the level of anxiety in mice.

Materials and methods. Mild blast-induced craniocerebral trauma in animals was induced using an improved model of the device based on a paintball gun equipped with an air supply reducer with a pressure gauge to create a blast wave of a given power. The level of anxiety in mice was determined using the elevated plus maze test 3 days, 1, 2, and 3 weeks, and 1 and 2 months after mild blast traumatic brain injury simulation. The following indicators were analyzed: the percentage of the total time spent by mice in the closed arms of the maze, the coefficients of preference for visiting the closed arm of the maze and staying in it, the duration of one episode of staying on the platform between the arms of the maze, and the number of peeks under the open arms of the maze. Manipulations with animals were carried out in accordance with the "General Ethical Principles of Animal Experiments" adopted by the 1st National Congress on Bioethics (Kyiv, 2001) and coordinated with the regulations of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1985). The study was approved by the Bioethics Committee at the Institute of Clinical and Experimental Medicine of the NAS of Ukraine (Protocol No. 1 dated 01/26/2020). Statistical analysis of the obtained data was performed using the software package "StatGraphics Plus 2.1" (Statgraphics Technologies, Inc., USA) by analysis of variance using the post hoc criteria of Scheffe, Bonferroni, Fisher LSD, Tukey-Kramer and Kruskal-Wallis. The reliability of the factor's influence on the parameter under study was determined by the p-value criterion. Differences were considered to be significant at $p \leq 0.05$. The research was carried out within the scientific project "Cryotechnologies in overcoming the consequences of combat explosive brain injury" of the program-targeted competitive topic of the NAS of Ukraine in the priority area "Development of modern biological and biomedical methods, diagnostic tools and technologies for ensuring the state in wartime and post-war times", state registration number 0125U000872.

Results. Changes in test indicators, typical of increased anxiety, were found: an increase in the percentage of the total time spent by mice in the closed arms of the maze, an increase in the coefficients of preference for visiting the closed arm of the maze and staying in it, a reduction in the average duration of one episode of staying on the platform between the arms of the maze, and a decrease in exploratory activity (a decrease in the number of peeks under the open arms of the maze).

Conclusions. Analysis of the results under study proved that after modeling mild explosive traumatic brain injury in mice, they develop a state of increased anxiety, as evidenced by changes in test scores that become significant 3 days or 1 week after the injury and persist for at least 2 months.

trauma, anxiety, elevated plus maze test.

Clinical and experimental pathology 2026. Vol. 25, № 1 (95). P. 85-92.

Вступ

Черепно-мозкові травми, спричинені вибуховою хвилею, називають візитною карткою сучасної війни [1]. Особливу увагу клініцистів і теоретиків привертає легка вибухова черепно-мозкова травма (ЛВЧМТ), оскільки її перебіг відрізняється гетерогенністю, нестабільністю симптомів, розвитком когнітивно-поведінкових розладів у гострому періоді та проявів нейродегенерації у віддаленому періоді [2]. Крім того, повідомлялося про індукцію загальних біохімічних та молекулярних механізмів, пов'язаних з пошкодженням нейронів. Це

обумовило необхідність визначення впливу ЛВЧМТ на конкретні нейрональні функції для розробки і призначення таргетного лікування.

Значна поширеність ЛВЧМТ та недостатня ефективність існуючих програм лікування потребують їх удосконалення, розробки нових медичних технологій, що обумовлює потребу в розробці відповідних експериментальних моделей на тваринах [3]. Дослідження у цьому напрямку у моделях вибухово-контузійних травм (ВКТ) на гризунах надали інформацію про характерні нейропатологічні зміни, включаючи пошкодження

нейронів, нейрозапалення, гематоми або забій. Дослідження впливу слабких вибухових хвиль на гістологічні, біохімічні та нейрофізіологічні показники гризунів з використанням настільної установки з вибуховою трубкою показали, що слабкі вибухові сили не спричиняють макроскопічних нейропатологічних змін, включаючи пошкодження тканин, крововилив, гематому та забій [4]. Фактично слабкий вибух спричиняв пошкодження мікросудин, аксональне пошкодження та нейрозапалення в різних ділянках мозку, включаючи кору, стріатум та гіпокамп. Певну роль у стійких нейроповедінкових змінах, що виникають після вибухової травми, відіграють пошкодження астроцитів та інших периваскулярних клітин, а також хронічна імунна активація [5].

Симптоми постконтузійного синдрому (ПКС) у військовослужбовців та цивільних, які зазнали ВКТ, дуже схожі на ті, що виникають при посттравматичному стресовому розладі (ПТСР) [6], при якому визначальним симптомом є тривожність. За стресорно-анксіолітичною регуляцією відповідають ділянки переднього та заднього мозку, що включають септогіпокампову систему, енторинальну кору, медіальну префронтальну кору, базолатеральний мигдалеподібний комплекс і систему зв'язків середнього мозку [7]. Ураження цих ділянок вибуховою хвилею може спричинити виникнення стану тривожності.

Тривогу зазвичай описують як психологічний, фізіологічний та поведінковий стан, викликаний фактичною або потенційною загрозою благополуччю або виживанню [8]. Цей стан характеризується підвищеним збудженням, очікуванням, вегетативною та нейроендокринною активацією, а також специфічними моделями поведінки, часто з поведінковим переходом від поточної поведінки (наприклад, дослідження, годування) до втечі або іншої захисної поведінки. Функція цих змін полягає в тому, щоб полегшити подолання несприятливої або неочікуваної ситуації. Однак, якщо адаптивна функція тривоги не є успішною, тривога може стати патологічним станом, який згодом може перешкоджати здатності справлятися з різними викликами або стресовими подіями у повсякденному житті та навіть змінювати стан організму. Коли організм стикається з проблемою, але ситуація залишається під контролем, активується симпато-адреналова система. Зі зростанням усвідомлення того, що може статися втрата контролю, та безпорадністю, відбувається активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі. При цьому окситоцино-гонадотропна система, яка в нормі обумовлює поведінку тварин, спрямовану на збереження виду, і є дуже енергозатратною, вимикається. Спостерігається перехід від активного захисту до пасивного, неагресивного стилю подолання. Акцент тепер робиться на самозбереженні. Означені регуляторно-адаптивні процеси можуть бути недостатніми для подолання наслідків ураження мозку вибуховою хвилею і потребують медикаментозної допомоги, рівень ефективності якої на сьогодні не є достатнім, що, зокрема, може бути пояснено специфікою сучасних бойових дій.

Удосконалення допомоги постраждалим, в тому числі при розробці анксіолітиків, потребує дослідження проявів тривожності у лабораторних тварин в експериментальних моделях ВКТ [8].

Мета роботи

Визначити вплив легкої вибухової черепно-мозкової травми (ЛВЧМТ) на показники тривожності лабораторних тварин (мишей) для удосконалення діагностики і підвищення ефективності подолання наслідків ураження мозку вибуховою хвилею.

Матеріал і методи дослідження

У лабораторних тварин ВКТ переважно діагностується шляхом спостереження за станом та поведінкою тварини після травматичної події. Діагностика базується на оцінці поведінкових ознак, от-як тривожність, страх, уникнення, реактивність, а також на виключенні інших можливих причин подібних симптомів. Одним з найпоширеніших тестів, які використовуються для оцінки рівня тривожності в моделях ВКТ на гризунах, є тест припіднятого хрестоподібного лабіринту [9].

У цьому дослідженні було використано 21 статевозрілого самця мишей лінії BALB/c віком 6 місяців масою 27–30 г, яких було відібрано з 50 особин за результатами попереднього тестування. Для цього кожен мишу 3 рази протягом трьох днів тестували з використанням припіднятого хрестоподібного лабіринту. Для експерименту було відібрано тварин з середніми значеннями показників, найбільш близькими до середніх значень у когорті.

Маніпуляції з тваринами проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених I Національним конгресом з біотики (Київ, 2001) і узгоджених із положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985).

ЛВЧМТ у тварин формували із застосуванням вдосконаленої моделі пристрою для створення вибухової хвилі заданої потужності [10, 11]. Суть моделі полягає у формуванні ЛВЧМТ під впливом хвилі повітря високого тиску, що подається на певну ділянку голови тварини, а саме, із застосуванням пристрою, що складається з модифікованої пейнтбольної рушниці та резервуара зі стисненим повітрям, за допомогою яких формується надлишковий потік повітря певної тривалості та інтенсивності. Тиск потоку повітря контролюється шляхом регулювання його виходу з балона, що фіксується манометром. На горизонтальній плиті, до якої кріпляться всі деталі пристрою, розташований вузол фіксації об'єкта (в нашому випадку – миші), який забезпечує його переміщення по горизонталі та вертикалі. Тварину розташовували таким чином, щоб потік повітря був точно спрямований на тім'яну область її черепа. Після цього тварину піддавали дії вибухової хвилі повітря інтенсивністю 207 кПа. Така потужність хвилі на визначену ділянку із розрахунком площі і відстані відповідають параметрам впливу, що призводить до ЛВЧМТ.

Через 3 дні, 1, 2 і 3 тижні та 1 і 2 місяці після

моделювання ЛВЧМТ проводили визначення ступеня тривожності піддослідних тварин за допомогою тесту припіднятого хрестоподібного лабіринту [9].

У цьому тесті використовували пристрій, який складався з горизонтально припіднятих над поверхнею двох закритих відсіків (рукавів), розташованих один навпроти одного, та двох розташованих перпендикулярно до них відкритих рукавів. Піддослідну мишу розташовували на платформі між рукавами лабіринту головою вбік відкритого, після чого відпускали, одночасно розпочинаючи відеозйомку. Тривалість тесту становила 5 хв. По закінченню тесту відеозйомку призупиняли, мишу повертали до клітки, пристрій очищали та протирали спочатку спиртом, а потім сухою серветкою і починали тестування наступної тварини. Дані відеозйомки переносили на комп'ютер, переглядали і аналізували. Для оцінки рівня тривожності мишей використовували такі показники: 1) час перебування у закритих рукавах лабіринту у відсотках від загальної тривалості тесту; 2) коефіцієнт надання переваги перебуванню у закритих рукавах лабіринту, який отримували шляхом визначення відношення середньої тривалості одного епізоду перебування у закритому рукаві до середньої тривалості одного епізоду перебування у відкритому рукаві; 3) коефіцієнт надання переваги заходу, який отримували шляхом визначення відношення кількості здійснених протягом всього тесту заходів у закриті рукави лабіринту до кількості заходів у відкриті рукави лабіринту; 4) середня тривалість одного епізоду перебування на платформі між рукавами лабіринту (в секундах); 5) відношення загальної тривалості перебування у закритих рукавах лабіринту до кількості “вертикальних стійок” (епізодів стояння лише на задніх кінцівках зі спиранням чи без спирання на стінки лабіринту); 6) загальна кількість зазірань під відкриті рукави лабіринту. Два останні показники свідчать про ступінь дослідницької активності експериментальних тварин. Отримані на кожному терміні дослідження показники порівнювали з показниками, отриманими під час попереднього тестування тварин до моделювання у них ЛВЧМТ.

Статистичний аналіз отриманих експериментальних даних проводили за допомогою програмного пакету «StatGraphics Plus 2.1» (Statgraphics Technologies, Inc., США) шляхом дисперсійного аналізу з використанням Post hoc критеріїв Шеффе, Бонферроні, Фішера LSD, Тьюкі-Крамера та Краскела-Уолліса. Достовірність впливу фактора на досліджуваній параметр визначали за критерієм p -value. Відмінності вважали значущими при $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів тесту з використанням хрестоподібного припіднятого лабіринту виявив значуще збільшення відсотка загального часу перебування мишей у закритих рукавах лабіринту (рис. 1) вже через 3 дні після травми ($p \leq 0,0001$). Через 1 тиждень після травми було зафіксовано подальше значуще підвищення зазначеного показника ($p \leq 0,0001$). Через 2 тижні збільшення відсотка

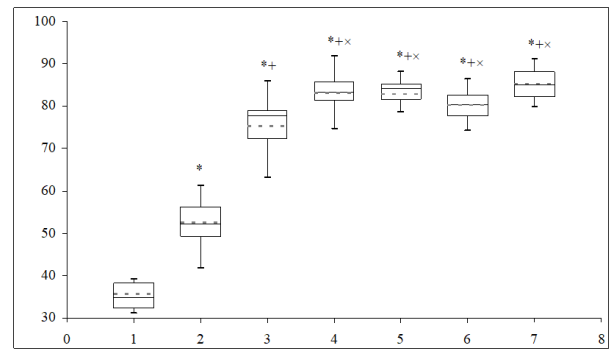


Рис. 1. Відсоток загального часу перебування мишей у закритих рукавах лабіринту від загальної тривалості тесту

Примітки: на осі Y – % від загальної тривалості тесту; на осі X позначено терміни дослідження: 1 – до травми, 2 – через 3 дні після травми, 3 – через 1 тиждень після травми, 4 – через 2 тижні після травми, 5 – через 3 тижні після травми, 6 – через 1 місяць після травми, 7 – через 2 місяці після травми; * – відмінності значущі відносно відповідного показника до травми ($p \leq 0,0001$); + – відмінності значущі відносно відповідного показника на 3-й день після травми ($p \leq 0,0001$); × – відмінності значущі відносно відповідного показника через 1 тиждень після травми ($p \leq 0,01$)

загального часу перебування мишей у закритих рукавах лабіринту було вже менш вираженим ($p \leq 0,01$ по відношенню до показника, отриманого в попередній термін). Далі, протягом всього подальшого терміну спостережень значущих змін відсотка загального часу перебування мишей у закритих рукавах лабіринту не виявлено.

На нашу думку, показовим з точки зору оцінки стану тривожності є порівняння відношення середньої тривалості одного епізоду перебування у закритому рукаві до середньої тривалості одного епізоду перебування у відкритому рукаві, було проведено розрахунок та порівняння цього показника. Отриманий показник було названо “коефіцієнтом надання переваги перебуванню у закритих рукавах лабіринту” (рис. 2). Як видно з представлених даних, після легкої ВКТ миші надають перевагу перебуванню у закритих рукавах лабіринту. У перші дні (через 3 дні після травми) спостерігається тенденція до підвищення зазначеного показника порівняно з його значенням до травми, хоча відмінності не значущі ($p \geq 0,05$). Починаючи з першого тижня після моделювання у мишей легкої ВКТ, коефіцієнт надання переваги перебуванню у закритих рукавах лабіринту значуще зростає ($p \leq 0,05$) і залишається на одному рівні до кінця терміну спостереження (до 2-х місяців).

Очевидно, після ВКТ миші більш комфортно почуваються у закритих рукавах лабіринту, що є свідченням стресу і зростання тривожності. Ще одним підтвердженням цього є підвищення коефіцієнта надання переваги заходу до закритого рукава лабіринту (рис. 3). Зростання показника є результатом значного збільшення кількості переходів з одного закритого рукава лабіринту до протилежного. Найвищим цей показник був через 3

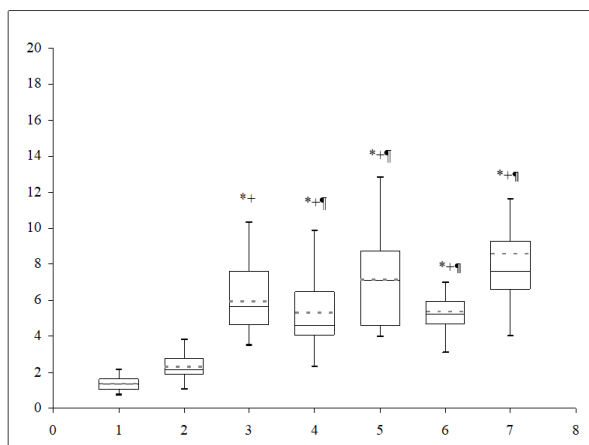


Рис. 2. Коефіцієнт надання переваги перебуванню у закритих рукавах лабіринту

Примітки: на осі Y – відношення середньої тривалості одного епізоду перебування у закритому рукаві лабіринту до середньої тривалості одного епізоду перебування у відкритому рукаві; на осі X позначено показники: 1 – до травми, 2 – через 3 дні після травми, 3 – через 1 тиждень після травми, 4 – через 2 тижні після травми, 5 – через 3 тижні після травми, 6 – через 1 місяць після травми, 7 – через 2 місяці після травми; * – відмінності значущі відносно відповідного показника до травми ($p \leq 0,0001$); + – відмінності значущі відносно відповідного показника на 3-й день після травми ($p \leq 0,0001$)

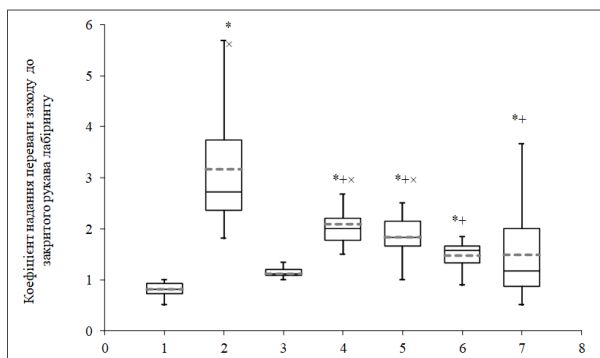


Рис. 3. Коефіцієнт надання переваги заходу до закритих рукавів лабіринту

Примітки: на осі Y – відношення середньої кількості епізодів заходу у закриті рукави лабіринту до середньої кількості епізодів заходу у відкриті рукави; на осі X позначено показники: 1 – до травми, 2 – через 3 дні після травми, 3 – через 1 тиждень після травми, 4 – через 2 тижні після травми, 5 – через 3 тижні після травми, 6 – через 1 місяць після травми, 7 – через 2 місяці після травми; * – відмінності значущі відносно відповідного показника до травми ($p \leq 0,0001$); + – відмінності значущі відносно відповідного показника на 3-й день після травми ($p \leq 0,0001$); x – відмінності значущі відносно відповідного показника через 1 тиждень після травми ($p \leq 0,0001$)

дні після моделювання ВКТ. Через 1 тиждень після травми кількість заходів у відкриті рукави лабіринту зростала і коефіцієнт надання переваги заходу до закритого рукава лабіринту значуще не відрізнявся

від того, що мав місце до травми ($p \geq 0,05$), хоч і був дещо вищим. Починаючи з 1 тижня після ВКТ і до кінця терміну спостереження, зазначений показник знову значуще зростає ($p \leq 0,05$), хоча і не досягав рівня, зареєстрованого через 3 дні після травми ($p \leq 0,05$).

Було виявлено, що через 3 дні після травми миші під час переходів з одного рукава лабіринту до іншого довше затримувались на платформі між рукавами, ніж в інші терміни спостереження ($p \leq 0,05$ в обох випадках) (рис. 4). При цьому, якщо до травми тварини не віддавали істотної переваги переходу в той чи інший рукав, то через три дні після ВКТ вони набагато частіше переходили з одного закритого рукава до протилежного, або повертались в той же, не наважуючись перейти до відкритого. В подальші терміни спостереження середня тривалість одного епізоду перебування мишей на платформі між рукавами лабіринту знижувалась більш ніж вдвічі ($p \leq 0,05$). У багатьох випадках переходи між рукавами відбувались стрімко, майже без затримки на платформі між рукавами. Таке значне скорочення часу, який тварина витрачає на прийняття рішення про подальший напрямок руху, тобто на вибір між більш безпечними і більш цікавими для дослідження відділами лабіринту, свідчить про панічну поведінку, що відповідає високому рівню тривожності тварин з ВКТ.

Інформативним з точки зору оцінки ступеня тривожності є також аналіз дослідницької активності піддослідних тварин. З цієї метою було підраховано кількість епізодів зазірань під відкриті рукави лабіринту (рис. 5). Починаючи з третього дня після моделювання ВКТ, миші значно рідше демонстрували зацікавленість до простору під відкритим рукавом лабіринту при зменшенні кількості і тривалості епізодів їх перебування у відповідних рукавах. Через 3 дні після ВКТ цей

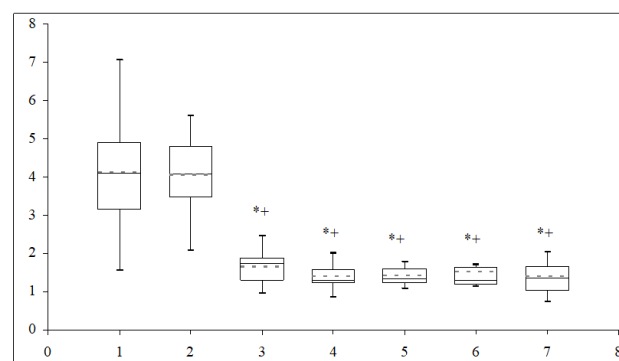


Рис. 4. Середня тривалість одного епізоду перебування на платформі між рукавами лабіринту

Примітки: на осі Y – час перебування на платформі між рукавами лабіринту, сек; на осі X позначено показники: 1 – до травми, 2 – через 3 дні після травми, 3 – через 1 тиждень після травми, 4 – через 2 тижні після травми, 5 – через 3 тижні після травми, 6 – через 1 місяць після травми, 7 – через 2 місяці після травми; * – відмінності значущі відносно відповідного показника до травми ($p \leq 0,0001$); + – відмінності значущі відносно відповідного показника на 3-й день після травми ($p \leq 0,0001$)

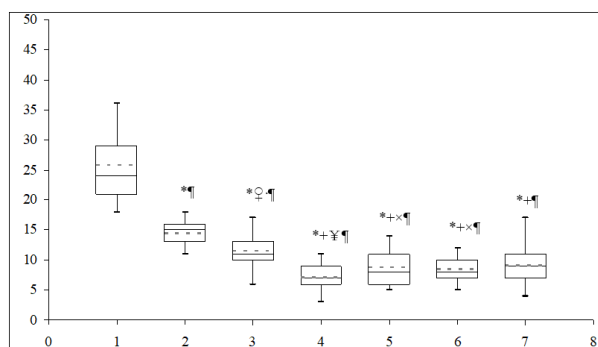


Рис. 5. Кількість зазирань під лабіринт

Примітки: на осі Y – кількість зазирань під лабіринт; на осі X позначено показники: 1 – до травми, 2 – через 3 дні після травми, 3 – через 1 тиждень після травми, 4 – через 2 тижні після травми, 5 – через 3 тижні після травми, 6 – через 1 місяць після травми, 7 – через 2 місяці після травми; * – відмінності значущі по відношенню до відповідного показника до травми ($p \leq 0,0001$); ♀ – відмінності значущі відносно відповідного показника на 3-й день після травми ($p \leq 0,05$); + – відмінності значущі відносно відповідного показника на 3-й день після травми ($p \leq 0,0001$); ¥ – відмінності значущі відносно відповідного показника через 1 тиждень після травми ($p \leq 0,0001$); × – відмінності значущі відносно відповідного показника через 1 тиждень після травми ($p \leq 0,01$)

показник був значуще нижчим від показника, який мав місце до травми ($p \leq 0,05$), а через 1 та через 2 тижні спостерігали подальше значуще зниження кількості зазирань під лабіринт відносно попереднього терміну ($p \leq 0,05$ в обох випадках). Починаючи з другого тижня і до завершення спостереження показник залишався незмінним.

Відомо, що притаганному гризунам вродженому потягу до дослідження нових для них ділянок завжди стає на заваді їх природна схильність уникати відкритих або піднятих місць. Це є абсолютно раціональною реакцією, спрямованою на полегшення подолання несприятливої або неочікуваної ситуації [8].

Отримані результати показали, що через 3 дні після моделювання ЛВЧМТ у мишей стають значущими такі показники тесту припіднятого хрестоподібного лабіринту, як збільшення відсотка загального часу перебування мишей у закритих рукавах лабіринту від загальної тривалості тесту ($p \leq 0,0001$), зростання коефіцієнта надання переваги заходу до закритих рукавів лабіринту ($p \leq 0,0001$), зменшення кількості зазирань під лабіринт ($p \leq 0,0001$), а через 1 тиждень виявлено значуще зростання коефіцієнта надання переваги перебуванню у закритих рукавах лабіринту ($p \leq 0,0001$) та скорочення тривалості одного епізоду перебування на платформі між рукавами лабіринту ($p \leq 0,0001$). Подальші спостереження показали, що всі досліджувані показники не повертаються до значень, які мали місце до травми, щонайменше протягом двох місяців. Виявлені факти вказують на довготривалу підвищену тривожність та пригнічення схильності до дослідницької поведінки у піддослідних тварин внаслідок ЛВЧМТ. Очевидно, в Клінічна та експериментальна патологія. 2026. Т.25, № 1 (95)

результаті ураження вибуховою хвилею певних відділів головного мозку, відбувається активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, а окситоцин-гонадотропна система, яка в нормі обумовлює поведінку тварин, спрямовану на збереження виду, і є дуже енергозатратною, навпаки, вимикається. Акцент тепер робиться на самозбереженні [8]. Отримані дані можуть свідчити про доцільність розробки та застосування при лікуванні наслідків ЛВЧМТ препаратів, отримуваних з пуповинно-плацентарної крові (зокрема, їх ліофілізованої форми). Як відомо, до складу пуповинно-плацентарної крові входять плацентарні гормони, нейротрасмітери, хоріонічний гонадотропін, альфа-фетопротеїн, окситоцин, кальцитонін, аналоги гіпоталамо-гіпофізарних рилізінг-факторів, ендорфіни, фактори росту плацентарного походження [12]. Аргументами на користь використання препаратів, отриманих з пуповинно-плацентарної крові, у лікуванні ЛВЧМТ можуть слугувати продемонстровані у попередніх дослідженнях їх антиоксидантна, антигіпоксична та стресопротекторна активність [13, 14, 15].

Висновки

На основі результатів тесту хрестоподібного припіднятого лабіринту можна дійти висновку, що ЛВЧМТ призводить до виникнення стану підвищеної тривожності, симптоми якого зберігаються, як мінімум протягом двох місяців після травми. Це доводить перспективність використання відтвореної в цьому дослідженні моделі при вивченні наслідків ЛВЧМТ та при розробці і випробовуванні фармацевтичних препаратів анксиолітичної дії.

Перспективи подальших досліджень

Дослідити можливості розробки і використання препаратів на основі кріоконсервованої і кріосублімованої сироватки пуповинної крові людини для подолання наслідків ЛВЧМТ в її гострій фазі, починаючи з етапів першої та долікарняної медичної допомоги (зокрема, безпосередньо на полі бою).

Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті. Сальников Д.О. – створення концепції та дизайну дослідження; збір даних; участь у написанні та схваленні фінальної версії статті, що подається до публікації; згода нести відповідальність за всі аспекти роботи. Прокопюк О.С. – створення концепції дослідження; схвалення фінальної версії статті, що подається до публікації; участь у критичному редагуванні статті; схвалення фінальної версії та згода нести відповідальність за всі аспекти роботи.

Використання штучного інтелекту. Під час проведення досліджень, підготовки та редагування цього рукопису автори не використовували жодні інструменти чи сервіси генеративного штучного інтелекту (ШІ) для виконання завдань, перелічених у Таксономії делегування генеративного ШІ (Generative AI Delegation Taxonomy, GAIDeT, 2025).

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів, зокрема фінансових, особистісних чи інших, що могли би вплинути на представлене дослідження і його результати.

Фінансування. Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

Список літератури

1. Philippens MMGM, Ouellet S. Introduction to blast in the context of blast-induced TBI. In: Risling M, Davidsson J, editors. *Animal Models of Neurotrauma. Humana*; 2019, p. 117-50.
2. Korshnyak V, Sukhorukov V. Cliniconeurological and neuropsychological aspects of acute period of mild cranial brain trauma caused by shock wave. *Eureka: Health Sciences*. 2016;1:14-8. doi: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2016.00035>
3. Macheda T, Snider HC, Watson JB, Roberts KN, Bachstetter AD. An active avoidance behavioral paradigm for use in a mild closed head model of traumatic brain injury in mice. *J Neurosci Methods*. 2020;343:108831. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108831>
4. Hernandez A, Tan C, Plattner F, Logsdon AF, Pozol K, Yousuf MA, et al. Exposure to mild blast forces induces neuropathological effects, neurophysiological deficits and biochemical changes. *Mol Brain*. 2018;11:64. doi: <https://doi.org/10.1186/s13041-018-0408-1>
5. Elder GA, Gama Sosa MA, De Gasperi R, Perez Garcia G, Perez GM, Abutarboush R, et al. The neurovascular unit as a locus of injury in low-level blast-induced neurotrauma. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1150. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25021150>
6. Завалій ЮВ. Неврологічні та нейропсихологічні характеристики посткомозійного синдрому після легкої вибухової черепно-мозкової травми. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2022;28(1):39-46. doi: <https://doi.org/10.25305/unj.250714>
7. Mureşanu IA, Grad DA, Mureşanu DF, Dobran SA, Hapca E, Strilciuc Ş, et al. Evaluation of post-traumatic stress disorder (PTSD) and related comorbidities in clinical studies. *J Med Life*. 2022;15(4):436-42. doi: <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0120>
8. Parfitt GM, Nguyen R, Bang JY, Aqrabawi AJ, Tran MM, Seo DK, et al. Bidirectional control of anxiety-related behaviors in mice: role of inputs arising from the ventral hippocampus to the lateral septum and medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(8):1715-28. doi: <https://doi.org/10.1038/npp.2017.56>
9. Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The elevated plus maze test for measuring anxiety-like behavior in rodents. *Methods Mol Biol*. 2019;1916:69-74. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_4
10. Heldt SA, Elberger AJ, Deng Y, Guley NH, Del Mar N, Rogers J, et al. A novel closed-head model of mild traumatic brain injury caused by primary overpressure blast to the cranium produces sustained emotional deficits in mice. *Front Neurol*. 2014;5:2. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00002>
11. Чуб ОВ, Прокопюк ВЮ, Сальников ДО, Щенявський ІЙ, Шевченко МВ, Прокопюк ОС, та ін. винахідники; Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, патентовласник. Пристрій для створення вибухової хвилі заданої потужності, необхідної для моделювання контузії легкого ступеня. Патент України № 161249. 2025 Лис 19.
12. Ray SK, Mukherjee S. Clinical Practice of Umbilical Cord Blood Stem Cells in Transplantation and Regenerative Medicine - Prodigious Promise for Imminent Times. *Recent Pat Biotechnol*. 2022;16(1):16-34. doi: <https://doi.org/10.2174/1872208315666211026103227>
13. Гулевський ОК, Щенявський ІЙ. Антигіпоксанта активність низькомолекулярної фракції кріогемолізату крові великої рогатої худоби на різних стадіях онтогенезу. *Проблеми кріобіології і кріомедицини*. 2017;27(1):41-50. doi: <https://doi.org/10.15407/cryo27.01.041>
14. Щенявський ІЙ, Коваленко ІФ, Гулевський ОК.

Кардіопротекторна дія низькомолекулярної фракції до 5 кДа кріогемолізату кордової крові корів. *Проблеми кріобіології і кріомедицини*. 2022;32(3):206-13. doi: <https://doi.org/10.15407/cryo32.03.206>

15. Shcheniavskiy IY, Akhatova YuS. Antioxidant and antihypoxic activity of human cord blood extracts obtained with various temperature regimens of destruction of cellular elements and extraction media. *Проблеми кріобіології і кріомедицини*. 2025;35(2):85-91. doi: <https://doi.org/10.15407/cryo35.02.085>

References

1. Philippens MMGM, Ouellet S. Introduction to blast in the context of blast-induced TBI. In: Risling M, Davidsson J, editors. *Animal Models of Neurotrauma. Humana*; 2019, p. 117-50.
2. Korshnyak V, Sukhorukov V. Cliniconeurological and neuropsychological aspects of acute period of mild cranial brain trauma caused by shock wave. *Eureka: Health Sciences*. 2016;1:14-8. doi: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2016.00035>
3. Macheda T, Snider HC, Watson JB, Roberts KN, Bachstetter AD. An active avoidance behavioral paradigm for use in a mild closed head model of traumatic brain injury in mice. *J Neurosci Methods*. 2020;343:108831. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108831>
4. Hernandez A, Tan C, Plattner F, Logsdon AF, Pozol K, Yousuf MA, et al. Exposure to mild blast forces induces neuropathological effects, neurophysiological deficits and biochemical changes. *Mol Brain*. 2018;11:64. doi: <https://doi.org/10.1186/s13041-018-0408-1>
5. Elder GA, Gama Sosa MA, De Gasperi R, Perez Garcia G, Perez GM, Abutarboush R, et al. The neurovascular unit as a locus of injury in low-level blast-induced neurotrauma. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1150. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25021150>
6. Zavalii YuV. Nevrolohichni ta neiropsykhologichni kharakterystyky postkomozitiinoho syndromu pislia lehkoj vybukhovoї cherepno-mozkovoї travmy [Neurological and neuropsychological characteristics of postconcussion syndrome following blast mild traumatic brain injury]. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2022;28(1):39-46. doi: <https://doi.org/10.25305/unj.250714> (in Ukrainian)
7. Mureşanu IA, Grad DA, Mureşanu DF, Dobran SA, Hapca E, Strilciuc Ş, et al. Evaluation of post-traumatic stress disorder (PTSD) and related comorbidities in clinical studies. *J Med Life*. 2022;15(4):436-42. doi: <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0120>
8. Parfitt GM, Nguyen R, Bang JY, Aqrabawi AJ, Tran MM, Seo DK, et al. Bidirectional control of anxiety-related behaviors in mice: role of inputs arising from the ventral hippocampus to the lateral septum and medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(8):1715-28. doi: <https://doi.org/10.1038/npp.2017.56>
9. Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The elevated plus maze test for measuring anxiety-like behavior in rodents. *Methods Mol Biol*. 2019;1916:69-74. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_4
10. Heldt SA, Elberger AJ, Deng Y, Guley NH, Del Mar N, Rogers J, et al. A novel closed-head model of mild traumatic brain injury caused by primary overpressure blast to the cranium produces sustained emotional deficits in mice. *Front Neurol*. 2014;5:2. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00002>
11. Chub OV, Prokopiuk VIu, Sal'nykov DO, Scheniavskiy II, Shevchenko MV, Prokopiuk OS, ta in., vynakhidnyky; Instytut problem kriobiologii i kriomeditsyny NAN Ukrainy, patentovlasnyk. Prystrii dlia stvorennia vybukhovoї khvyli zadanoi potuzhnosti, neobkhdnoi dlia modeliuвання kontuzii lehkooho stupeniu [Device for creating a blast wave of a given power required to simulate mild concussion]. Patent Ukrainy № 161249. 2025 Lys 19. (in Ukrainian)
12. Ray SK, Mukherjee S. Clinical Practice of Umbilical Cord Blood Stem Cells in Transplantation and Regenerative Medicine - Prodigious Promise for Imminent Times. *Recent Pat Biotechnol*. 2022;16(1):16-34. doi: <https://doi.org/10.2174/1872208315666211026103227>

13. Gulevsky OK, Schenyavsky II. Antyhipoksantna aktyvnist' nyz'komolekuliarnoi fraktsii kriohemizatu krovi velykoi rohatoi khudoby na riznykh stadiakh ontogenezu [Antihypoxant Activity of Low Molecular Weight Fraction Bovine Blood Cryohemolysate at Different Stages of Ontogenesis]. Problems of Cryobiology and Cryomedicine. 2017;27(1):41-50. doi: <https://doi.org/10.15407/cryo27.01.041> (in Ukrainian)
14. Schenyavsky II, Kovalenko IF, Gulevsky OK. Kardioprotekturna diia nyz'komolekuliarnoi fraktsii do 5 kDa kriohemizatu kordovoi krovi koriv [Cardioprotective Effect of Low Molecular Weight (Below 5 kDa) Fraction of Cattle Cord Blood Cryohemolysate]. Problems of Cryobiology and Cryomedicine. 2022;32(3):206-13. doi: <https://doi.org/10.15407/cryo32.03.206> (in Ukrainian)
15. Shcheniavskiy IY, Akhatova YuS. Antioxidant and antihypoxic activity of human cord blood extracts obtained with various temperature regimens of destruction of cellular elements and extraction media. Problems of Cryobiology and Cryomedicine. 2025;35(2):85-91. doi: <https://doi.org/10.15407/cryo35.02.085>

Відомості про авторів:

Сальников Д.О. – аспірант Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, Україна.

E-mail: dmytrosalnikov1@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3155-7755>

Прокопюк О.С. – доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник відділу холодової адаптації, заступник директора з наукової роботи Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, Україна.

E-mail: o.s.prokopiuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7183-2517>

Information about authors:

Salnykov D.O. – Postgraduate Student, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine, National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine.

E-mail: dmytrosalnikov1@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3155-7755>

Prokopiuk O.S. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Department of Cold Adaptation, Deputy Director for Scientific Work of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine.

E-mail: o.s.prokopiuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7183-2517>

Дата першого надходження рукопису до видання: 28.01.2026

Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 12.02.2026

Дата публікації: 25.03.2026

