

DOI: 10.21802/artm.2026.2.38.68
УДК 616.8-009.81:617.51-001.45.092.9

ВПЛИВ ЛЕГКОЇ ВИБУХОВОЇ ЗАКРИТОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ НА КОГНІТИВНІ ФУНКЦІЇ ТА НЕРВОВО-М'ЯЗОВІ Й РЕФЛЕКТОРНІ ПОКАЗНИКИ У МИШЕЙ

Д.О. Сальников*¹

¹*Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, Україна
ORCID ID: 0009-0003-7183-2517, e-mail: dmytrosalnikov1@gmail.com*

***Автор-кореспондент:** *dmytrosalnikov1@gmail.com*

Резюме. У сучасній медицині вибухова черепно-мозкова травма є важливою клінічною проблемою, актуальність якої особливо зростає в умовах воєнних дій. Метою дослідження було вивчення впливу легкої вибухової закритої черепно-мозкової травми на показники когнітивних функцій в поєднанні з тестуванням нервово-м'язового контролю та рефлекторних показників у мишей.

Моделювання легкої вибухової закритої черепно-мозкової травми (ЛВЗЧМТ) із застосуванням вдосконаленої моделі пристрою для створення вибухової хвилі заданої потужності (207 кПа, що еквівалентно 30 psi) виконували на самцях мишей лінії BALB/c. Через 3, 7, 14, 21, 28 днів і 2 місяці після травми оцінювали в динаміці загальний стан тварин, силу хвату передніми кінцівками, статус неврологічних порушень і когнітивні функції у поведінковому тесті на розпізнавання нових об'єктів із розрахунком індексу дискримінації та показника переваги новизни. Статистичний аналіз експериментальних даних проводили за допомогою критерію Фрідмана з подальшим *post-hoc* аналізом за критерієм Вілкоксона з поправкою Бонферроні.

За результатами досліджень встановлено відсутність виражених змін загального стану та стійких неврологічних дефіцитів у тварин з експериментальною ЛВЗЧМТ. У ранні строки після травми виявлено транзиторне зниження індексу дискримінації та переваги новизни зі збереженням дослідницької активності, що свідчить про тимчасові порушення процесів розпізнавання. Сила хвату зменшувалася на 3-тю добу з подальшим відновленням до вихідних значень. Досліджувані рефлекси переважно зберігалися, поодинокі відхилення мали короточасний характер. У пізні строки спостереження показники нормалізувалися.

Легка вибухова закрита черепно-мозкова травма у мишей спричиняє когнітивні порушення за відсутності стійких рефлекторних і нервово-м'язових дефіцитів. Отримані дані підтверджують, що застосована модель є придатною для дослідження ранніх посттравматичних змін когнітивних функцій та подальшого тестування потенційних нейропротекторних та реабілітаційних препаратів.

Ключові слова: вибухова черепно-мозкова травма, рефлекс, сила хвату, когнітивні функції, розпізнавання, неврологічний статус, дефіцит.

Вступ. В Україні через повномасштабне вторгнення збройних сил РФ різко збільшилася частота виникнення черепно-мозкових травм різного ступеня тяжкості, основними причинами яких є бойові травмування та ураження мирного населення внаслідок ракетних обстрілів і бомбардувань. Наразі відомо, що під час проведення антитерористичної операції на сході України (період 2014-2021 рр.) частота травми голови становила 37,5 %, з них вогнепальні і вибухові поранення – 7,9 %, закрита черепно-мозкова травма (ЧМТ) – 12,7 % [1]. Патофізіологія ЧМТ складає численні молекулярні каскади з негайними або відстроченими наслідками, що призводять до тимчасового чи постійного неврологічного дефіциту [2–4]. Первинні пошкодження зумовлені дією травмуючої сили на оболонки та тканину мозку, судини, лікворну систему й кістки черепа. Внаслідок цього порушується цілісність клітин – від субклінічного рівня до легкого, помірного чи важкого ступеня ушкодженням [2, 3]. Вторинні реакції, що включають нейрозапалення, порушення гематоенцефалічного бар'єра, оксидативний стрес, активацію гліальних клітин, дегенерацію аксонів та розвивається протягом хвилин, годин і днів після первинної травми, суттєво визначає клінічний і функціональний прогноз для постраждалих [4–7].

Переважаюча кількість випадків ЧМТ – це легка травма головного мозку з гетерогенним медичним станом та широкою варіабельністю локалізації та характеру вторинного пошкодження, яка часто не виявляється за допомогою стандартних методів нейровізуалізації, що застосовуються в клінічній практиці. Експериментальні тваринні моделі є важливими для вивчення біомеханічних, клітинних та молекулярних аспектів ЧМТ людини, а також для розробки нових терапевтичних підходів [8]. Однак все ще існує потреба у модифікації існуючих або розробці нових доклінічних моделей таких травм на тваринах, особливо вибухових ЧМТ, щоб подолати терапевтичний розрив між доклінічними дослідженнями та медичним обслуговуванням пацієнтів.

Діагностика черепно-мозкової травми в експериментальних моделях, зокрема вибухової, має низьку принципівих труднощів, пов'язаних зі складністю відтворення реалістичних параметрів вибухової хвилі та її біомеханічного впливу на мозок. На відміну від моделей тупої травми, вибухова ЧМТ характеризується поєднанням швидких змін тиску, зсувних деформацій тканин, судинних та метаболічних порушень, які можуть не супроводжуватися вираженими макроскопічними ушкодженнями [8]. У таких моделях морфологічні зміни часто мають дифузний або

відстрочений характер, що ускладнює їх виявлення та інтерпретацію за допомогою стандартних гістологічних підходів. У лабораторних умовах діагностика наслідків вибухової ЧМТ відбувається на основі поведінкових тестів та оцінки неврологічних дисфункцій після травмування [9, 10].

Метою дослідження було вивчення впливу легкої вибухової закритої черепно-мозкової травми на показники когнітивних функцій у поєднанні з тестуванням нервово-м'язового контролю та рефлекторних показників у мишей.

Об'єкт і методи дослідження. Роботу виконували на самцях мишей лінії BALB/c віком 6 місяців масою 27–30 г ($n = 21$), яких було відібрано з 50 особин за результатами попереднього тестування. Паралельно вели контрольну групу тварин без травмування ($n = 15$). Тварини знаходилися в стандартних умовах віварію ІПКіК НАН України (Харків). Всі маніпуляції з тваринами проводилися відповідно до вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в наукових цілях» (Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2013).

Модельовання легкої вибухової закритої черепно-мозкової травми (ЛВЗЧМТ) із застосуванням вдосконаленої моделі пристрою для створення вибухової хвилі заданої потужності проводили згідно методики [11, 12]. Суть моделі полягає у відтворенні ЧМТ шляхом спрямування хвилі високого тиску на певну ділянку голови тварини. Для цього використовують установку з модифікованого пейнтбольного маркера та резервуара зі стисненим повітрям, яка генерує повітряний потік заданої 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 тримаха об'єкта, який забезпечує його переміщення по горизонталі та вертикалі. Тварини піддавалися дії вибухової хвилі повітря інтенсивністю 207 кПа, що еквівалентно 30 psi.

Через 3, 7, 14, 21, 28 діб і 2 місяці після травми оцінювали загальний стан (масу, стан хутра) в динаміці, проводили дослідження виживаності, сили хвату передніми кінцівками (динамометрія) [13] та статусу неврологічних порушень (оцінку рефлексів, когнітивних функцій у поведінковому тесті на розпізнавання нових об'єктів). Визначали рогівковий рефлекс (реакцію моргання); рефлекс випрямлення на чотири лапи після короткочасного падіння; рефлекс згинання задніх лап при механічному стисненні пінцетом при піднятті тварини за хвіст; рефлекс відсмикування задніх лап при больовому подразненні голкою при піднятті тварини. Тестування на розпізнавання нових об'єктів проводили згідно методики [14]. Звикання до арени з непрозорими стінками розміром 40x40x20 см – відбувалося протягом 5 хв за 1 добу до тесту. Сеанс тестування наступного дня був поділений на дві фази з 2-годинним інтервалом – фаза ознайомлення (5 хв, два однакових предмети) та фаза тестування (3 хв, один з початкових об'єктів замінювали новим). Дослідження об'єктів враховували, коли виконувалися такі критерії: миша орієнтована на об'єкт (нюхання або дотик

носом та/або передніми лапами), морда знаходиться в межах 2 см від об'єкта, описані критерії виконуються протягом щонайменше 1 с. Сидіння, спирання на об'єкти не вважалися формою дослідницької поведінки. Фіксували час, витрачений тваринами для дослідження нового об'єкта, та загальний час дослідження двох предметів у фазі тестування. Пам'ять розпізнавання оцінювали за допомогою індексу дискримінації, який розраховувався наступним чином: $ID = ((\text{час, витрачений на новий об'єкт} - \text{час, витрачений на знайомий об'єкт}) / \text{загальний час, витрачений на дослідження обох об'єктів}) * 100 \%$.

Статистичний аналіз експериментальних даних проводили за допомогою критерію Фрідмана в межах кожної доби з подальшим post-hoc аналізом за критерієм Вілкоксона з поправкою Бонферроні. Аналіз міжгрупових відмінностей проводили за критерієм Манна-Уїтні. Результати представлено у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху (Q1; Q3). Відмінності вважали значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз отриманих даних показав, що обрана експериментальна модель вибухової травми головного мозку тварин супроводжується вираженими, але зворотними неврологічними порушеннями. Спостереження за тваринами після травми не виявило суттєвих змін у їхній поведінці чи загальному стані протягом усього експерименту.

Зміни маси у відсотковому співвідношенні до вихідних (нативних) показників представлено на рис. 1. У мишей із ЛВЗЧМТ на 3-тю та 7-му добу після травми зміни маси тіла були статистично незначущими: спостерігалось як зниження, так і незначне підвищення, що зумовило широкий діапазоном індивідуальних значень порівняно з вихідними даними. Це свідчить про відсутність вираженої втрати маси тіла у більшості тварин. З 14-тої доби було відзначено тенденцію до поступового збільшення маси, однак статистично значущих відмінностей порівняно з більш ранніми термінами не виявлено. На 21-шу та 28-му добу після травми відзначалося поступове виражене ($p = 0,010$ та $p = 0,004$ відповідно) зростання показника.

Через 2 місяці після черепно-мозкової травми спостерігалось суттєве та стабільне збільшення маси тіла тварин порівняно з вихідними показниками; водночас цей приріст був зіставним із результатами контрольної групи. Медіанне значення показника було в 4,83 раза ($p < 0,001$) вище відносно значення на 3-тю добу спостереження. Загалом, показники на 2-му місяці спостереження були статистично значущі порівняно з усіма попередніми часовими точками ($p < 0,05$). Це може свідчити про нормальний фізіологічний приріст маси тіла в пізній посттравматичний період. Водночас зберігалися окремі індивідуальні відхилення, що підтверджується наявністю статистично значущої різниці від групи контролю ($p = 0,013$). Таким чином, результати дослідження зміни маси тіла у мишей зі змодельованою ЛВЗЧМТ показали наявність відносних помірних коливань у гострий період із подальшим значущим ($p < 0,05$) зростанням показника в пізні терміни спостереження.

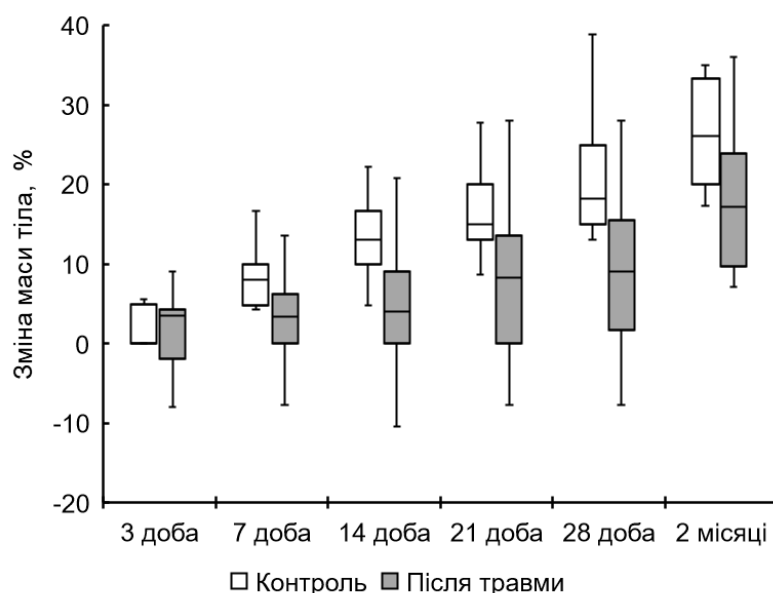


Рис. 1. Динаміка зміни маси тіла тварин після ЛВЗЧМТ у відсотковому співвідношенні до дотравматичних значень

Примітка: 1. * – відмінності значущі відносно показника на 3-тю добу після травми ($p < 0,05$).

2. # – відмінності значущі відносно відповідного показника групи після травми ($p < 0,05$).

Відомо, що черепно-мозкова травма різної етіології та ступеня тяжкості супроводжується розвитком гострої нейрозапальної відповіді зі змінами метаболічного стану та проявами неврологічних дисфункцій [15]. Оцінка рефлексів є важливою складовою нейроповедінкового аналізу при ЧМТ, оскільки дозволяє виявити порушення інтеграції сенсомоторних шляхів, функції стовбура мозку та спінальних рефлекторних дуг. У експериментальних моделях ЧМТ рефлекторні тести, включно з рефлексом випрямлення та захоплення, широко застосовуються як чутливі показники функціонального стану центральної нервової системи [9]. Після моделювання ЛВЗЧМТ у тварин здебільшого зберігалися всі досліджувані рефлекси протягом усього періоду спостереження. Майже всі миші демонстрували повну нормальну реакцію на подразники. У поодиноких випадках на 3-тю добу відзначалися короточасні однобічні порушення, що проявлялися або в збереженні рефлексу лише на одній лапі, або в ослабленні реакції на укол голкою при збереженій відповіді на подразнення пінцетом. Ці зміни мали транзитний характер, тому не впливали на загальну картину відновлення. Автори дослідження [16] також заявляли про відсутність пригнічення рефлексів у гризунів через 1 годину, 24 години та 7 днів після впливу легкої вибухової травми, вказавши, що будь-які неврологічні наслідки ЧМТ такого ступеня мали субклінічний характер.

Порушення когнітивних функцій, зокрема пам'яті, є типовим наслідком травми головного мозку. Одним із широко вживаних поведінкових тестів для оцінки «розпізнавальної» пам'яті у гризунів є тест на розпізнавання нових об'єктів. Він спирається на природну схильність гризунів до вивчення новизни – новий об'єкт привертає їхню увагу більше, ніж знайомий [17, 18]. У нашій роботі було застосовано стандартний протокол тесту з чітко визначеною методикою:

звикання, ознайомлення та тестування. Це дозволяє оцінювати перевагу новизни (ПН) та індекс дискримінації (ІД) як незалежні показники розпізнавальної пам'яті та виявляти можливі дефекти після змодельованої вибухової черепно-мозкової травми [14].

Результати оцінки когнітивних показників експериментальних тварин до та в різні терміни після моделювання ЛВЗЧМТ представлено в таблиці 1. Досліджувані параметри включали загальний час дослідження об'єктів, час взаємодії з новим предметом, індекс дискримінації та коефіцієнт переваги новизни. Аналіз отриманих даних виявив статистично значущі зміни показників ІД та ПН у динаміці після ЛВЗЧМТ, що свідчить про залежність когнітивної функції від часу після травми. Так, на 3-тю добу у травмованих мишей ІД статистично значуще ($p = 0,010$) знижувався на 36,2 % порівняно з нативним показником. Це може вказувати на гостре порушення процесів розпізнавання нового об'єкта. На 7-му добу спостереження показник залишався зниженим на 29,8 % ($p = 0,014$) порівняно з нативними значеннями, що свідчить про збереження когнітивного дефіциту. Дослідження індексу переваги новизни, який демонструє відсоток часу вивчення нового об'єкта відносно загального часу дослідження, виявило статистично значуще зниження цього показника ($p < 0,05$) у ті самі після травми. Це узгоджується зі зниженням здатності до розпізнавання нового стимулу (ІД). Подальше спостереження виявило статистично значуще підвищення обох показників до значень, близьких до вихідних фізіологічних, порівняно з ранніми строками. У контрольній групі протягом усього періоду експерименту не зафіксовано змін показників загального часу дослідження об'єктів, часу взаємодії з новим предметом, індексу дискримінації та переваги новизни; значення показників відповідали нативному рівню групи з ЛВЗЧМТ.

Таблиця 1

Оцінка когнітивної функції експериментальних тварин після змодельованої легкої вибухової черепно-мозкової травми в різні строки спостереження (тест на розпізнавання нових об'єктів)

Строки експерименту	Час дослідження предметів, сек.		Індекс дискримінації, відн. од.	Перевага новизни, %
	Загальний час	Дослідження нового предмета		
Натив	15 (14; 17)	11 (10; 13)	0,47 (0,43; 0,50)	73,33 (71,43; 75,0)
3 доба після травми	16 (12; 17)	9 (7; 12)	0,30 (0,17; 0,41)*	65,0 (58,33; 70,59)#
7 доба після травми	15 (14; 16)	10 (9; 11)	0,33 (0,33; 0,38)*	66,67 (66,67; 68,75)#
14 доба після травми	15 (14; 18)	12 (10; 13)	0,60 (0,44; 0,60)	80,0 (72,22; 80,0)
21 доба після травми	15 (14; 21)	11 (9; 16)	0,50 (0,39; 0,57)	75,0 (69,23; 78,57)
28 доба після травми	12 (10; 16)	9 (7; 13)	0,43 (0,33; 0,56)	71,43 (66,67; 77,78)
2 місяці після травми	16 (13; 20)	12 (9; 15)	0,50 (0,39; 0,56)	75,0 (69,23; 77,78)

Примітка. 1. * - відмінності значущі відносно нативного показника індексу дискримінації ($p < 0,05$);
2. # - відмінності значущі відносно нативного показника переваги новизни ($p < 0,05$).

Розлади нервово-м'язового контролю, що проявляються порушенням рухової функції, є важливим проявом черепно-мозкової травми та інших нейропатологічних станів і мають значний вплив на якість життя [19, 20]. М'язова сила є вирішальним показником для оцінки рухової функції, що має значне діагностичне та прогностичне значення. У моделях нервово-м'язових розладів на гризунах сила хвату забезпечує прямий, повторюваний показник змін рухової функції протягом прогресування захворювання, відображає силу м'язового скорочення та координацію рухів [13]. Для дослідження сили хвату передніми кінцівками

використовували метод динамометрії, де реєструється максимальне зусилля, яке тварина здатна прикласти, утримуючись за ручку динамометра (табл. 2). Визначення сили хвату тварин до моделювання травми показало, що медіанне значення цього показника було на рівні 83,33 (78,33; 86,67) кгс. Через 3 доби після ЛВЗЧМТ у мишей спостерігали статистично значуще ($p < 0,008$) зниження сили хвату на 12,0 % порівняно з вихідним рівнем. Значна варіабельність цього показника може свідчити про індивідуальні відмінності у стресовій реакції тварин.

Таблиця 2

Сила хвату передніми кінцівками в мишей після змодельованої легкої вибухової черепно-мозкової травми в різні строки спостереження

Строки експерименту	Сила хвату, кгс	
	Контроль	ЛВЗЧМТ
Натив	81,7 (79,2; 82,5)	83,3 (78,3; 86,7)
3 доба	81,7 (75,0; 81,7)	73,3 (61,7; 76,7)*#
7 доба	85,0 (79,2; 88,3)	81,7 (76,7; 85,0)
14 доба	90,0 (86,7; 91,7)*	85,0 (80,0; 90,0)
21 доба	95,0 (90,8; 110,8)*	90,0 (85,0; 103,3)*
28 доба	100,0 (97,5; 108,3)*	96,7 (85,0; 106,7)*
2 місяці	108,3 (95,8; 113,3)*	100,0 (95,0; 110,0)*

Примітка. 1. * – відмінності значущі відносно нативного показника в групі ($p < 0,05$);
2. # – відмінності значущі відносно показника контрольної групи ($p < 0,05$).

Починаючи з 7-ої доби після травми, спостерігалось підвищення досліджуваного показника з його поступовим наближенням до норми. У подальші періоди спостереження зниження сили хвату в експериментальних тварин не зафіксовано. Це може свідчити про відновлення м'язової сили та відсутність довгострокових негативних наслідків обраної моделі ЧМТ для нервово-м'язового розладу. Аналіз доступної літератури показав, що у строго контрольованих моделях легкої ЧМТ в умовно здорових мишей може не виникати стійкого нервово-м'язового дефіциту, тоді як у тварин із супутньою неврологічною патологією (наприклад, модель G93A) спостерігається значуще зниження сили захвату в пізні терміни після травми [16,

21]. З 21-ої доби спостереження виявлено поступове збільшення ($p < 0,008$) досліджуваного показника, що корелювало з початком приросту маси в мишей із травмою та відповідало значенням контрольної групи (табл. 2).

У проведеному дослідженні було змодельовано легку вибухову закриту черепно-мозкову травму в мишей лінії BALB/c та здійснено комплексну оцінку її наслідків із використанням показників загального стану, нервово-м'язового контролю, рефлекторної активності та когнітивних функцій у динаміці посттравматичного періоду. Отримані результати свідчать, що застосована модель ЛВЗЧМТ не супроводжується летальністю, вираженими порушеннями загального

стану або стійкими неврологічними дефіцитами, що відповідає характеристикам легкої черепно-мозкової травми [11, 22]. Зниження індексу дискримінації та показника переваги новизни у ранні строки після ЛВЗЧМТ при збереженні загальної дослідницької активності може вказувати на селективне ураження нейрональних мереж, залучених до процесів розпізнавання та пам'яті, а не на неспецифічні порушення рухової активності або мотивації [17]. Відомо, що виконання тесту на розпізнавання нових об'єктів залежить від інтактності перирінальної кори, гіпокампу та медіальної префронтальної кори, які формують єдину функціональну мережу розпізнавальної пам'яті [23, 24]. Експериментальні дослідження показали, що навіть при легкій ЧМТ пошкодження або функціональна дезорганізація перирінальної кори та гіпокампальних ланцюгів призводить до вираженого зниження показників розпізнавальної пам'яті [25, 26]. Крім того, у моделях вибухової травми у гризунів було продемонстровано розвиток дифузної аксональної патології та зниження експресії білків синаптичної пластичності в гіпокампі та корі, що корелює з когнітивними та емоційними дефіцитами [11, 16, 22]. Окрім первинного механічного пошкодження, суттєву роль у формуванні ранніх когнітивних порушень відіграють вторинні нейробіологічні процеси, зокрема транзиторне порушення гематоенцефалічного бар'єру, активація мікроглії та астроцитів, а також вивільнення прозапальних цитокінів у гіпокампі та асоціативній корі [27, 28]. Показано, що нейрозапалення, пов'язане з черепно-мозковою травмою, може пригнічувати нейрогенез гіпокампа, що, у свою чергу, може лежати в основі деяких когнітивних порушень [29].

Таким чином, сукупність отриманих результатів дозволяє припустити, що у застосованій моделі легкої ЛВЗЧМТ основними мішенями ушкодження можуть бути кортико-гіпокампальні нейронні мережі, чутливі до механічного стресу, дифузної аксональної дисфункції та нейрозапальної відповіді, що потребує подальшого дослідження. Виявлені когнітивні зміни за відсутності вираженого нервово-м'язового розладу підкреслюють необхідність комплексної оцінки наслідків вибухової черепно-мозкової травми, яка має включати не тільки поєднання поведінкових тестів та нейробіологічних маркерів, а й морфофункціональних показників стану мозку. Запропонована модель може бути корисна для подальшого вивчення механізмів посттравматичних когнітивних порушень, а також для апробації потенційних нейропротекторних та реабілітаційних стратегій.

Висновки. Легка вибухова закрита черепно-мозкова травма у мишей спричиняє когнітивні порушення за відсутності стійких рефлекторних і нервово-м'язових дефіцитів. Отримані дані підтверджують, що застосована модель є придатною для дослідження ранніх посттравматичних змін когнітивних функцій та подальшого тестування потенційних нейропротекторних та реабілітаційних препаратів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Заява про доступність даних: Дані, що підтверджують результати цього дослідження, доступні у автора-кореспондента за обґрунтованим запитом.

References:

- Zozulia IS, Volosovets AO, Zozulia AI. Poranennia cherepa i holovnoho mozku: diahnostyka, ekstrena medychna dopomoha na etapakh evakuatsii. *Ukrainskyi Medychnyi Chasopys*. 2022; 5(151):IX/X. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.151.234471> [in Ukrainian]
- Chayka AV, Zaben'ko YY, Labunets IF, Pivneva TA. Traumatic brain injury: pathogenesis, experimental models, prospects of cell-based therapy. *Cell and Organ Transplantology*. 2017; 5(2):209-215. <https://doi.org/10.22494/COT.V5I2.78>
- Sulhan S, Lyon KA, Shapiro LA, Huang JH. Neuroinflammation and blood-brain barrier disruption following traumatic brain injury: Pathophysiology and potential therapeutic targets. *J Neurosci Res*. 2020; 98(1):19-28. <https://doi.org/10.1002/jnr.24331>
- Kaur P, Sharma S. Recent Advances in Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(8):1224-1238. [doi.10.2174/1570159X15666170613083606](https://doi.org/10.2174/1570159X15666170613083606)
- Wang S, Liu A, Xu C, Hou J, Hong J. GLP-1(7-36) protected against oxidative damage and neuronal apoptosis in the hippocampal CA region after traumatic brain injury by regulating ERK5/CREB. *Mol Biol Rep*. 2024; 51(1):313. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09244-8>
- Ng SY, Lee AYW. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci*. 2019; 13:528. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00528>
- Kurland D, Hong C, Aarabi B, Gerzanich V, Simard JM. Hemorrhagic progression of a contusion after traumatic brain injury: a review. *J Neurotrauma*. 2012; 29(1):19-31. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.2122>
- Chauhan P, Yadav N, Wadhwa K, Ganesan S, Walia C, Rathore G, et al. Animal Models of Traumatic Brain Injury and Their Relevance in Clinical Settings. *CNS Neurosci Ther*. 2025; 31(4):e70362. <https://doi.org/10.1111/cns.70362>
- Fesharaki-Zadeh A, Datta D. An overview of preclinical models of traumatic brain injury (TBI): relevance to pathophysiological mechanisms. *Front Cell Neurosci*. 2024; 18:1371213. <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1371213>
- Nonaka M, Taylor WW, Bukalo O, Tucker LB, Fu AH, Kim Y, et al. Behavioral and Myelin-Related Abnormalities after Blast-Induced Mild Traumatic Brain Injury in Mice. *J Neurotrauma*. 2021; 38(11):1551-1571. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7254>
- 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. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00002>
- Chub OV, Prokopiuk Vlu, Salnykov DO, Shcheniavskiyi II, Shevchenko MV, Prokopiuk OS, Krasnov AM, Prystavka DS, vynakhidnyky. Prystrii dlia stvorennia vybukhovoï khvyli zadanoi potuzhnosti dlia modeliuvannia lehkoi kontuziinoï travmy. Patent Ukrainy 161249. 19 lystop. 2025. [in Ukrainian]
- Zheng Y, Lunn A, Gao J, Chen H, Yao Y. Quantitative evaluation of hindlimb grip strength in mice as a

- measure of neuromuscular function. *MethodsX*. 2024; 14:103118.
<https://doi.org/10.1016/j.mex.2024.103118>
14. Miedel CJ, Patton JM, Miedel AN, Miedel ES, Levenson JM. Assessment of Spontaneous Alternation, Novel Object Recognition and Limb Claspings in Transgenic Mouse Models of Amyloid- β and Tau Neuropathology. *J Vis Exp*. 2017; (123):55523. <https://doi.org/10.3791/55523>
15. Zheng L, Pang Q, Xu H, Guo H, Liu R, Wang T. The Neurobiological Links between Stress and Traumatic Brain Injury: A Review of Research to Date. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(17):9519.
<https://doi.org/10.3390/ijms23179519>
16. Rubovitch V, Ten-Bosch M, Zohar O, Harrison CR, Tempel-Brami C, Stein E, et al. A mouse model of blast-induced mild traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2011; 232(2):280-9.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.09.018>
17. Lueptow LM. Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. *J Vis Exp*. 2017; (126):55718.
<https://doi.org/10.3791/55718>
18. Grayson B, Leger M, Piercy C, Adamson L, Harte M, Neill JC. Assessment of disease-related cognitive impairments using the novel object recognition (NOR) task in rodents. *Behav Brain Res*. 2015; 285:176-93.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.10.025>
19. Lynall RC, Wasser JG, Brooks DI, Call JA, Hendershot BD, Kardouni JR, et al. Investigating post-mild traumatic brain injury neuromuscular function and musculoskeletal injury risk: A protocol for a prospective, observational, case-controlled study in service members and active individuals. *BMJ Open*. 2023; 13(3):e069404. doi:10.1136/bmjopen-2022-069404
20. Acuña SA, Tyler ME, Thelen DG. Individuals with Chronic Mild-to-Moderate Traumatic Brain Injury Exhibit Decreased Neuromuscular Complexity During Gait. *Neurorehabil Neural Repair*. 2022; 36(4-5):317-327. <https://doi.org/10.1177/15459683221081064>
21. Evans TM, Jaramillo CA, Sataranatarajan K, Watts L, Sabia M, Qi W, et al. The effect of mild traumatic brain injury on peripheral nervous system pathology in wild-type mice and the G93A mutant mouse model of motor neuron disease. *Neuroscience*. 2015; 298:410-23.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.04.041>
22. Koliatsos VE, Cernak I, Xu L, Song Y, Savonenko A, Crain BJ, et al. A mouse model of blast injury to brain: initial pathological, neuropathological, and behavioral characterization. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011; 70(5):399-416.
<https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3182189f06>
23. Barker GR, Warburton EC. Object-in-place associative recognition memory depends on glutamate receptor neurotransmission within two defined hippocampal-cortical circuits: a critical role for AMPA and NMDA receptors in the hippocampus, perirhinal, and prefrontal cortices. *Cereb Cortex*. 2015; 25(2):472-81.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bht245>
24. Brown MW, Barker GR, Aggleton JP, Warburton EC. What pharmacological interventions indicate concerning the role of the perirhinal cortex in recognition memory. *Neuropsychologia*. 2012; 50(13):3122-40.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.034>
25. Barker GR, Warburton EC. When is the hippocampus involved in recognition memory? *J Neurosci*. 2011; 31(29):10721-31.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6413-10.2011>
26. Tweedie D, Rachmany L, Rubovitch V, Zhang Y, Becker KG, Perez E, et al. Changes in mouse cognition and hippocampal gene expression observed in a mild physical- and blast-traumatic brain injury. *Neurobiol Dis*. 2013; 54:1-11.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.02.006>
27. Shlosberg D, Benifla M, Kaufer D, Friedman A. Blood-brain barrier breakdown as a therapeutic target in traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6(7):393-403. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2010.74>
28. Simon DW, McGeachy MJ, Bayir H, Clark RS, Loane DJ, Kochanek PM. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(3):171-191.
<https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.13>
29. Acosta SA, Tajiri N, Shinozuka K, Ishikawa H, Grimmig B, Diamond DM, et al. Long-term upregulation of inflammation and suppression of cell proliferation in the brain of adult rats exposed to traumatic brain injury using the controlled cortical impact model. *PLoS One*. 2013; 8(1):e53376.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053376>

UDC 616.8-009.81:617.51-001.45.092.9

THE INFLUENCE OF MILD BLAST-INDUCED CLOSED TRAUMATIC BRAIN INJURY ON COGNITIVE FUNCTIONS AND NEUROMUSCULAR AND REFLEX INDICATORS IN MICED.O. Salnykov*¹

¹*Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*
ORCID ID: 0009-0003-7183-2517,
e-mail: dmytrosalnykov1@gmail.com

*Corresponding author: dmytrosalnykov1@gmail.com

Abstract. In modern medicine, blast-induced traumatic brain injury (bTBI) represents a significant clinical problem, the relevance of which markedly increases under conditions of armed conflict. Even mild blast-related brain injury is often accompanied by minimal structural alterations; however, it may lead to functional impairments, particularly cognitive deficits, thereby complicating timely diagnosis and outcome prediction. The aim of the study was to investigate the effects of mild blast-induced closed traumatic brain injury on cognitive function in combination with the assessment of neuromuscular control and reflex parameters in mice.

A model of mild blast-induced closed traumatic brain injury (mbcTBI) was implemented using an improved device designed to generate a blast wave of controlled intensity (207 kPa, equivalent to 30 psi). The injury was induced in 6-month-old male BALB/c mice weighing 27–30 g (n = 21), selected from an initial cohort of 50

animals based on preliminary testing results. At 3, 7, 14, 21, and 28 days, as well as 2 months post-injury, the general condition of the animals, forelimb grip strength, neurological status, and cognitive performance were dynamically evaluated. Cognitive function was assessed using the novel object recognition test with calculation of the discrimination index and novelty preference index. The novel object recognition test was conducted in an arena with opaque walls (40 × 40 × 20 cm) and consisted of three consecutive phases: habituation, familiarization, and testing. Statistical analysis of the experimental data was performed using the Friedman test followed by post hoc Wilcoxon signed-rank test with Bonferroni correction.

The results demonstrated the absence of mortality, pronounced changes in general condition (body weight loss, deterioration of coat condition, decreased activity), and persistent neurological deficits in animals with experimental injury, which generally corresponds to the clinical and pathophysiological characteristics of mild traumatic brain injury. In the early post-traumatic period, a transient decrease in the discrimination index and novelty preference index was observed while exploratory activity was preserved, indicating temporary impairment of recognition

processes. Forelimb grip strength significantly decreased on day 3 after injury modeling, which may reflect disturbances in the regulation of muscle tone and coordination. However, beginning from day 7, a trend toward recovery was noted, followed by normalization of the parameter. The assessed reflexes were largely preserved throughout the observation period. Isolated deviations recorded in the early post-traumatic phase were short-lived and reversible and were not accompanied by the development of persistent asymmetries. At later stages of observation, all parameters returned to baseline levels, which may reflect activation of compensatory and restorative mechanisms.

Mild blast-induced closed traumatic brain injury in mice leads to cognitive impairment in the absence of persistent reflex and neuromuscular deficits. The obtained data confirm that the applied model is suitable for studying early post-traumatic cognitive changes, investigating mechanisms of neuroplasticity, and evaluating potential neuroprotective and rehabilitation strategies.

Keywords: blast-induced traumatic brain injury, reflex, grip strength, cognitive functions, recognition, neurological status, deficit.



Copyright © Д.О. Сальников, 2026

Рукопис надійшов в редакцію: 24.02.2026 р.

Рукопис повернутий на доопрацювання: 02.03.2026 р.

Рукопис отриманий після доопрацювання: 03.03.2026 р.

Рукопис прийнятий до друку: 26.05.2026 р.