

Зміни пам'яті у щурів у динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми

В. О. Чабан^{A,B,C,D}, Ю. В. Козлова^{E,F}

Дніпровський державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – встановити особливості змін асоціативної та просторової пам'яті в динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми у щурів.

Матеріали і методи. Дослідження здійснили на 36 статевозрілих самцях щурів, дотримуючись вимог до чинного законодавства про гуманне поводження з тваринами. Відібраних щурів випадковим чином поділили порівну на 2 групи: I – дослідження умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ); II – дослідження в лабіринті Барнса. У кожній із груп сформовано три підгрупи: щури експериментальної групи зазнавали триразового впливу вибухової хвилі з надлишковим тиском $31,6 \pm 4,8$ кПа; контрольної – лише впливу галотану та фіксації; третя підгрупа тварин – інтактна. Дослідження здійснили на першу, третю, сьому, чотирнадцяту, двадцять першу та двадцять восьму доби після впливу вибухової хвилі.

Результати. Експериментальне відтворення повторюваної вибухо-індукованої нейротравми спричинило на першу, третю, сьому, чотирнадцяту та двадцять першу доби достовірне ($p < 0,01$) зменшення тривалості перебування щурів у світлому відсіку в тесті УРПУ порівняно відповідним показником, що зафіксований у тварин контрольної та інтактною підгруп. Це свідчить про погіршення асоціативної пам'яті дослідних тварин. Згідно з результатами дослідження у лабіринті Барнса, встановлено достовірне ($p < 0,01$) збільшення часу пошуку справжнього притулку та кількості помилок у експериментальних тварин протягом усього періоду спостереження. Такі зміни не зафіксовано у контрольній та інтактній підгрупах, що свідчить про погіршення просторової пам'яті.

Висновки. Експериментальне моделювання повторюваної вибухо-індукованої нейротравми у щурів дало змогу встановити достовірне погіршення асоціативної пам'яті в перші 14 діб після впливу, з частковим відновленням на 21–28 доби. Просторова пам'ять залишалась порушеною протягом усього періоду спостереження, що підтверджено збільшенням часу пошуку притулку і кількості помилок у лабіринті Барнса. Виявлені порушення підтверджують вплив вибухової хвилі на когнітивні функції, можуть бути пов'язані з патологіями гіпокампа, нейрозапаленням і дисфункцією префронтальної кори.

Ключові слова:

головний мозок, вибухова хвиля, поведінка, пам'ять, повторювана вибухо-індукована нейротравма, черепно-мозкова травма, щури.

Запорізький медичний журнал.
2025. Т. 27, № 3(150).
С. 227-232

Memory changes in rats following repeated blast-induced neurotrauma

V. O. Chaban, Yu. V. Kozlova

Aim. To determine the characteristics of memory changes in associative and spatial memory in the dynamics of repeated blast-induced neurotrauma (rBINT) in rats.

Materials and methods. The study was conducted on 36 sexually mature male rats, in accordance with the current legislation on the humane treatment of animals. The selected rats were randomly divided into 2 groups for assessment using the conditioned passive avoidance response (CPAR) test (I) and the Barnes maze (II). In each of these groups, three subgroups were formed: Experimental – subjected to 3-fold exposure to a blast wave with an excess pressure of 31.6 ± 4.8 kPa; Control – exposed only to halothane and fixation; Intact. The study was conducted on the 1st, 3rd, 7th, 14th, 21st and 28th days after the blast wave exposure.

Results. Experimental reproduction of rBINT on the 1st, 3rd, 7th, 14th, 21st day showed a significant decrease in the time spent by rats in the light compartment in the CPAR test as compared to the control and intact groups, indicating a deterioration in associative memory. The study using the Barnes maze demonstrated significantly increased latency to find the target hole and the number of errors in experimental animals throughout the observation period as compared to the control and intact groups, indicating a deterioration in spatial memory.

Conclusions. Experimental modeling of repeated blast-induced neurotrauma in rats has revealed a significant decrease in associative memory within the first 14 days after the exposure with partial recovery from day 21 to 28. Spatial memory remained impaired throughout the observation period, as evidenced by increased time to locate the hidden platform and the number of errors in the Barnes maze. The detected impairments suggest the impact of the blast wave on cognitive functions, and could be associated with hippocampal pathologies, neuroinflammation, and prefrontal cortex dysfunction.

Keywords:

brain, blast wave, behavior, memory, repetitive blast-induced neurotrauma, traumatic brain injury, rats.

Zaporizhzhie Medical Journal.
2025;27(3):227-232

Повторювана вибухо-індукована нейротравма (пВІНТ) є актуальною проблемою в умовах війни, зокрема в Україні. І військові, й цивільні, які зазнали такого впливу, часто мають скарги на порушення сну та моторики, когнітивні розлади, а також відчувають депресію і тривожність [1].

Відомо, що пВІНТ може виникати, коли відбувається серія вибухових впливів із короткими інтервалами. У бойових умовах військовослужбовці зазнають повторюваного впливу вибухових хвиль під час артилерійських обстрілів, інтенсивних бойових дій або тренувань із залученням вибухівки. Вчені моделювали такий вплив на мишах, моделюючи багаторазові низькорівневі вибухи з інтервалом у кілька хвилин [2]. Дослідники встановили, що часті низькорівневі вибухові впливи можуть викликати стійкі нейропатологічні зміни, включаючи порушення поведінки, запалення та структурні зміни в мозку, подібні до тих, що виявляють у військовослужбовців після бойових дій [2].

За даними фахової літератури останніх років, пВІНТ істотно впливає на функціонування гіпокампа – ключової структури мозку, що відповідає за консолідацію пам'яті та навчальні процеси. Дослідження на тваринних моделях дали змогу встановити, що пВІНТ призводить до хронічних змін у гіпокампі, які асоціюються з розвитком депресивних і тривожних станів, а також спричиняють порушення пам'яті розпізнавання [1,3,4]. Відомо, що ураження гіпокампа при пВІНТ супроводжується нейрозапаленням, дисфункцією нейротрофічних факторів і порушеннями синаптичної пластичності. Ці чинники можуть призводити до виникнення когнітивних дефіцитів.

Залежно від локалізації та тяжкості уражень головного мозку, виникають порушення різних типів пам'яті, що пов'язані з функціонуванням окремих структур мозку. Так, змін може зазнавати асоціативна пам'ять, що відповідає за формування зв'язків між окремими подіями, стимулами та реакціями. Під час досліджень на тваринах цю форму пам'яті зазвичай оцінюють за допомогою тесту умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ). Цей тест дає змогу визначити здатність до запам'ятовування неприємного стимулу та уникнення його в майбутньому. Порушення асоціативної пам'яті свідчить про ураження гіпокампа, мигдалеподібного тіла та префронтальної кори мозку [5].

Просторова пам'ять, що забезпечує орієнтацію в до-вкільлі та запам'ятовування маршрутів, також є чутливою до наслідків пошкоджень головного мозку вибуховою хвилею. Вона так само реалізується гіпокампом, який бере участь у формуванні когнітивної карти простору. Порушення цього виду пам'яті виявляють за допомогою поведінкових тестів, зокрема лабіринту Барнса або водного лабіринту Морріса [6].

Актуальність цього дослідження зумовлена тим, що у доступній фаховій літературі досі бракує робіт, що присвячені встановленню й аналізу змін різних видів пам'яті в динаміці пВІНТ. Крім того, поширеність такої травми актуалізує детальніші дослідження її впливу на просторову й асоціативну пам'ять, особливо у тваринних моделях, які дають змогу краще оцінити механізми цих порушень на різних етапах посттравматичного періоду. Результати дослідження можуть сприяти розробленню нових підходів до профілактики та корекції когнітивних порушень після повторюваного впливу вибухової хвилі на головний мозок.

Мета роботи

Встановити особливості змін асоціативної та просторової пам'яті в динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми у щурів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 36 статевозрілих нелінійних щурах-самцях (маса – 220–270 г, вік – 6–7 місяців), яких випадковим чином поділили на три групи. Тварин першої групи (Експ) – експериментальної ($n = 12$) – наркотизували галотаном (Halothan Hoechst AG, Germany), м'яко фіксували в горизонтальному положенні на животі головним кінцем до дульного зрізу пристрою на відстані до 5 см та тричі, з інтервалом 2 хв піддавали впливу вибухової хвилі з надлишковим тиском $31,6 \pm 4,8$ кПа, який вимірювали за допомогою п'єзодатчика ВІТ02В-10В (AEP transducers, Італія) [7]. Тварини другої групи (Контр) – контрольної ($n = 12$) – зазнавали тільки впливу інгаляційного наркозу галотаном, але їх також фіксували в горизонтальному положенні. Щури третьої групи (Інт) – інтактні ($n = 12$). Друга та третя групи сформовані для відмежування дії додаткових патогенних факторів (наркоз, фіксування). Тварин кожної із груп дослідження випадковим чином поділено на рівні підгрупи ($n = 6$) для оцінювання поведінки у тесті умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) та в лабіринті Барнса. Надалі підгрупи щурів для УРПУ позначені як Експ 1, Контр 1 та Інт 1, а підгрупи щурів, які тестовані в лабіринті Барнса, – Експ 2, Контр 2 та Інт 2.

Тварин утримували у стандартних умовах та раціоні виварію Дніпровського державного медичного університету. Усі дослідження та маніпуляції здійснили відповідно до сучасних міжнародних вимог і норм гуманного ставлення до тварин (Конвенція Ради Європи від 18.03.1986 р., Страсбург; Гельсінська декларація 1975 р., переглянута і доповнена у 2000 р.; Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р. № 3447-IV), мінімізуючи страждання та кількість використаних тварин. Дотримання чинних вимог підтверджено витягом з протоколу засідання Комісії з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету № 3 від 16.11.2022 року.

УРПУ досліджено за стандартною методикою в світло-темній камері з електрифікованою підлогою в темній зоні [8]. Тварини проходили п'ятиденне навчання, після якого щурам експериментальної групи відтворювали пВІНТ. Реєстрували латентний час входу в темну кімнату на першу, третю, сьому, чотирнадцяту, двадцять першу та двадцять восьму доби посттравматичного періоду.

До експерименту залучали тільки тих тварин, які не заходили в темну кімнату протягом 180 с після навчання, тобто зі стійкою пам'яттю про больове подразнення у темній зоні. Пам'ять оцінювали за латентним періодом входу до темної камери під час повторних випробувань: чим довше тварина уникає темного приміщення, тим краще сформована довготривала пам'ять.

Дослідження просторової пам'яті здійснили в ці самі строки посттравматичного періоду за допомогою лабіринту Барнса. Цей лабіринт являє собою манеж діаметром 122 см із чорного пластику, закріплений на висоті 100 см від поверхні підлоги на металевій підставці. По периметру арени на однаковій відстані одна від

Таблиця 1. Латентна тривалість перебування щурів у світлому відсіку у тесті умовної реакції пасивного уникнення, с ($M \pm SD$)

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

*: відмінності вірогідні, $p < 0,01$; **: відмінності достовірні, $p < 0,05$ у групах Експ 1 та Контр 1, Експ 1 та Інт 1.

Таблиця 2. Латентний час пошуку безпечної камери в лабіринті Барнса, с ($M \pm SD$)

Група	Доба дослідження					
	1	3	7	14	21	28
Експ 2, n = 6	119,0 $\pm$ 7,1*	146,0 $\pm$ 9,8*	179,0 $\pm$ 6,1*	156,0 $\pm$ 6,7*	162,0 $\pm$ 5,1*	120,0 $\pm$ 6,1*
Контр 2, n = 6	74,0 $\pm$ 6,7	52,0 $\pm$ 6,8	56,0 $\pm$ 4,4	53,0 $\pm$ 6,7	61,0 $\pm$ 6,7	57,0 $\pm$ 3,5
Інт 2, n = 6	58,0 $\pm$ 7,5	53,0 $\pm$ 5,2	53,0 $\pm$ 5,5	51,0 $\pm$ 6,9	54,0 $\pm$ 4,3	54,0 $\pm$ 5,0

*: відмінності вірогідні, $p < 0,01$ у групах Експ 2 та Контр 2, Експ 2 та Інт 2, Контр 2 та Інт 2.

одної та від центру розташовані 20 лунок діаметром 10,5 см. Один з отворів перетворено на безпечну камеру, в якій щур міг сховатися. Решта отворів – неглибокі імітаційні камери, в яких неможливо сховатися. У центрі арени розміщена стартова камера, яку можна прибрати. Перед тестуванням усіх тварин тренували протягом п'яти днів, після чого обирали лише тих щурів, що знайшли безпечну камеру протягом 5 хв [9].

Щурів доставляли з віварію в лабораторію за 30 хв до експерименту. Кожну тварину поміщали в евакуаційну камеру на 2 хв, потім виймали і переміщували до початкової камери в центрі арени, яку негайно прибирали, і щур залишався на відкритому просторі. Реєстрували й оцінювали латентний час входу тварини до камери для втечі, обраховували кількість помилок.

Статистично результати опрацювали за допомогою програмного продукту Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA). Математичне опрацювання передбачало обрахунок середніх арифметичних значень (M) і стандартних відхилень (SD). Нормальність розподілу вибірок перевіряли за допомогою критерію Шапіро–Вілкс. Для визначення ступеня та характеру зв'язку між параметрами дослідження виконано порівняльний аналіз (U-критерій Манна–Вітні). Різницю визначали як значущу при $p < 0,01$, $p < 0,05$. Для встановлення кореляційних зв'язків між параметрами дослідження використано коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

Результати

Протягом навчання всі дослідні щури запам'ятали, що у темному відсіку вони зазнають болювого подразнення. Тобто в них розвинувся умовний рефлекс пасивного уникнення. Після впливу пВІНТ у групі експериментальних щурів виявлено істотні відмінності за тривалістю перебування у світлому відсіку до часу заходу у темну зону (табл. 1).

У першу добу та на наступних етапах спостереження після моделювання пВІНТ в експериментальній групі щурів зафіксовано достовірне ($p < 0,01$) зменшення тривалості перебування у світлому відсіку – на 62 % менше порівняно з контрольною групою, на 63 % – щодо інтактної (табл. 1). На третю добу відмінності

становили 61 % порівняно з контрольною та інтактною групами ($p < 0,01$). На сьому добу відмінності збільшилися – в експериментальній групі зафіксовано меншу на 66 % тривалість перебування у світлій зоні порівняно з контрольною та інтактною ($p < 0,01$). На чотирнадцяту добу відмінності становили лише 23 % порівняно з контролем та інтактом ($p < 0,01$), на двадцять першу – 5 % ($p < 0,05$), а на двадцять восьму добу відмінності не досягали рівня статистичної значущості ($p > 0,05$).

Різниця контрольної та інтактної груп за цим показником незначна, не досягла рівня достовірності. Це свідчить про мінімальний вплив галотану на мозок в експерименті (табл. 1).

Після п'ятиденного періоду навчання в лабіринті Барнса всі 18 щурів були навчені знаходити безпечну камеру. Латентний час пошуку цієї камери становив у середньому 48 ± 7 с. Після впливу пВІНТ в експериментальних щурів виявлено значні відмінності за часом пошуку безпечної камери в лабіринті Барнса (табл. 2).

На першу добу після впливу пВІНТ в експериментальній групі зафіксовано достовірне ($p < 0,01$) збільшення часу пошуку безпечної камери – на 161 % більше часу порівняно з контрольною групою, на 205 % – щодо показника інтактної групи (табл. 2). На третю добу зафіксовано поглиблення змін у тварин експериментальної групи – на 281 % більше за показник контрольної та на 275 % більше за показник інтактної групи ($p < 0,01$). На сьому добу перевищення становило 320 % порівняно з контролем і 338 % щодо інтакту ($p < 0,01$). На чотирнадцяту добу відмінності становили 294 % порівняно з контрольною та 306 % щодо інтактної групи ($p < 0,01$). У двадцять першу добу показник експериментальних тварин вищий на 266 % за контрольний, на 300 % – за інтактний ($p < 0,01$). На двадцять восьму добу збільшення часу пошуку безпечної камери в експериментальній групі становило 211 % порівняно з контрольною, 222 % – з інтактною групою ($p < 0,01$).

Зафіксовано відмінності контрольної та інтактної груп за показником, встановленим на першу добу ($p < 0,01$), але у всі наступні періоди різниця була незначною. На підставі цих даних зробили висновок про мінімальний вплив галотану на мозок в експерименті (табл. 2).

Таблиця 3. Кількість помилок під час пошуку справжнього притулку в лабіринті Барнса (M ± SD)

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

*: відмінності вірогідні, $p < 0,01$; **: відмінності достовірні, $p < 0,05$ у групах Експ 2 та Контр 2, Експ 2 та Інт 2, Контр 2 та Інт 2.

Після впливу пВІНТ у щурів експериментальної групи виявлено значні відмінності за кількістю помилок під час пошуку безпечної камери в лабіринті Барнса (табл. 3).

На першу добу після впливу пВІНТ у тварин експериментальної групи виявлено достовірне ($p < 0,01$) збільшення кількості помилок у лабіринті Барнса: на 253 % – порівняно з контрольною групою, на 233 % – з інтактною (табл. 3). На третю добу відмінності становили 206 % порівняно з контрольною та інтактною групами ($p < 0,01$). Відмінності показника експериментальної групи на сьому добу становили на 148 % більше за контроль, на 159 % – за інтакт ($p < 0,01$). На чотирнадцяту добу зафіксовано перевищення показника на 63 % порівняно з даними контрольною та на 58 % щодо інтактною групи ($p < 0,05$). На двадцять першу добу відмінності збільшилися – на 186 % щодо контролю та на 215 % щодо інтакту ($p < 0,01$). На двадцять восьму добу показник експериментальних щурів перевищував контрольний на 368 %, інтактний – на 415 % ($p < 0,01$).

Контрольна та інтактна групи щурів не відрізнялися за цим показником на кожному з термінів дослідження. Ґрунтуючись на цих даних, зробили висновок, що галотан не має негативного впливу на оцінювану когнітивну функцію (табл. 3).

Перевірка параметрів за допомогою критерію Шапіро–Вілکا показала нормальний розподіл даних, встановлених у всіх групах щурів, тому використано саме коефіцієнт кореляції Пірсона (r). Кореляційний аналіз між латентним часом пошуку безпечної камери та кількістю заходів у хибні сховища (кількість помилок) у лабіринті Барнса дав змогу виявити сильний позитивний зв'язок на всіх етапах дослідження. Так, на першу добу визначено дуже сильну позитивну кореляцію ($r = +0,96$, $p < 0,01$), що зберігалася на третю ($r = +0,96$, $p < 0,01$) та сьому ($r = +0,98$, $p < 0,01$) доби. На чотирнадцяту добу також зафіксовано сильний позитивний зв'язок ($r = +0,97$, $p < 0,01$), який залишався стабільно високим на двадцять першу ($r = +0,97$, $p < 0,01$) і двадцять восьму доби ($r = +0,95$, $p < 0,01$). Усі отримані значення є статистично значущими на рівні 1 % ($p < 0,01$), що підтверджує стійку закономірність між дослідженими показниками.

Обговорення

Метод умовної реакції пасивного уникнення – один із класичних поведінкових тестів для оцінювання навчання та пам'яті у лабораторних тварин. Метод ґрунтується на асоціативному навчанні, коли тваринам пропонують вибір між освітленою та затемненою камерами, враховуючи природну схильність щурів до темних місць. При вході до затемненої камери тварина отримує короткочасний неприємний стимул – слабкий електричний удар,

що формує у неї асоціацію між темним середовищем і дискомфортом. УРПУ широко застосовують під час нейробіологічних досліджень для оцінювання когнітивних порушень, впливу лікарських препаратів і вивчення механізмів нейродегенерації [10].

Результати УРПУ показали найбільше достовірне ($p < 0,01$) зменшення тривалості перебування експериментальних щурів у світлому відсіку на першу, третю та сьому доби після впливу пВІНТ порівняно з показниками контрольною та інтактною груп. На підставі цих даних зробили висновок про істотне погіршення асоціативної пам'яті, оскільки під час навчання тварини виробили умовний рефлекс уникнення удару електричним струмом. На чотирнадцяту та двадцять першу доби встановили, що щури поступово почали згадувати про небезпеку у темному відсіку, тому тривалість перебування у світлій камері поступово збільшувалася, наближалася до показників контролю й інтакту. На двадцять восьму добу усі групи вірогідно не відрізнялися за цим показником.

Зниження ефективності закріплення умовного рефлексу є наслідком впливу пВІНТ, оскільки відомо, що пВІНТ спричиняє нейрозапалення, особливо у перший тиждень після триразового впливу вибухової хвилі, та порушення нейрогенезу в гіпокампі, яке спричиняє погіршення когнітивних функцій [11, 12].

Дослідження показують, що повторні легкі черепно-мозкові травми призводять до підвищеної проліферації клітин і запалення [11]. Встановлено також, що нейрозапалення відіграє ключову роль у регуляції пам'яті та настрої-залежних процесів через вплив на нейрогенез у гіпокампі [12]. Крім того, пВІНТ спричиняє структурні зміни в сірій речовині мозку, у тому числі в гіпокампі, що може бути одним із факторів когнітивних порушень і погіршення асоціативної пам'яті [13].

Лабіринт Барнса – класичний тест для оцінювання просторової пам'яті та навчання у гризунів [14]. Метод широко використовують у нейробіологічних дослідженнях для оцінювання когнітивних функцій, а також для вивчення впливу черепно-мозкової травми та нейродегенеративних змін на пам'ять.

Результати, встановлені під час тесту в лабіринті Барнса, дали змогу встановити найбільше достовірне ($p < 0,01$) збільшення часу пошуку безпечної камери в експериментальних тварин порівняно з контрольними й інтактними на сьому добу дослідження. Найнижчі показники зафіксовано на першу та двадцять восьму доби, але вони все одно значно перевищували параметри контрольною та інтактною груп. Середнє збільшення часу зафіксовано на третю, чотирнадцяту та двадцять першу доби. Встановлено максимальне збільшення кількості помилок на двадцять восьму добу у групі експериментальних щурів. На першу, третю, сьому,

чотирнадцяту та двадцять першу доби дослідження показники зіставні, найнижчий результат встановлено на чотирнадцяту добу. Загалом ці зміни вказують на значне порушення просторової пам'яті. Вважаємо, що такі зміни є наслідком повторюваного впливу вибухової хвилі, який спричиняє нейрозапальні процеси, дисфункцію гіпокампа та порушення нейронних зв'язків, які є критично важливими для орієнтації в просторі [11,12,13].

Результати, зафіксовані в нашому дослідженні, збігаються з даними, що наведені в науковій літературі. Так, встановлено: у щурів з черепно-мозковою травмою різної етіології також виявляли значне погіршення просторової пам'яті. Зокрема, у травмованих впливом вибухової хвилі тварин визначали подовження часу пошуку справжнього укриття, збільшення кількості помилкових входів у хибні отвори та порушення ефективності стратегії орієнтації в просторі [15,16].

Manohar S. et al. встановили, що у тварин із черепно-мозковою травмою також відбувається значне зниження здатності до навчання та пам'яті під час тестів, зокрема у лабіринті Морріса [17]. На підставі цих даних автори зробили висновок про погіршення просторової пам'яті у тварин. Аналіз мозкової тканини дав змогу виявити підвищення рівнів прозапальних цитокінів та активацію мікроглії, що свідчить про наявність нейрозапального процесу після травми [17]. Показано також, що дія стресових факторів може і покращувати, й погіршувати асоціативну пам'ять у гризунів залежно від інтенсивності впливу, тривалості та контексту [5].

Отже, за результатами поведінкових тестів, у динаміці повторюваної вибухо-індукованої нейротравми відбуваються значні порушення асоціативної та просторової пам'яті у щурів. Найбільш виражені зміни зафіксовано у гострому посттравматичному періоді (1–7 доба). Особливо критичним виявився сьомий день після травми, коли виявлено максимальне погіршення асоціативної пам'яті та орієнтації в просторі. Крім того, просторові порушення залишались значними і в ранньому посттравматичному періоді (14–28 доба), що підтверджено стійким збільшенням кількості помилок у лабіринті Барнса на двадцять першу й, особливо, на двадцять восьму добу. Ці когнітивні зміни можна пояснити розвитком нейрозапалення, пошкодженням гіпокампа й префронтальної кори, а також зниженням нейропластичності.

Висновки

1. Під час дослідження умовної реакції пасивного уникнення в експериментальній групі тварин встановлено достовірне ($p < 0,01$) зменшення тривалості перебування у світлому відсіку на першу, третю, сьому та чотирнадцяту доби після pBIHT порівняно з контрольними й інтактними тваринами. Найбільше скорочення латентного часу зафіксовано на сьому добу (на 66 %, $p < 0,01$), що свідчить про максимальне порушення асоціативної пам'яті у цей період. Значне зменшення тривалості зафіксовано й на першу та третю доби (понад 60 %, $p < 0,01$). На двадцять першу добу визначено тенденцію до відновлення ($p < 0,05$), а на двадцять восьму добу достовірні зміни не виявлено ($p > 0,05$). Це може свідчити про часткове відновлення когнітивних функцій.

2. У лабіринті Барнса тварини експериментальної групи показали достовірне збільшення часу пошуку безпечної камери та кількості помилок у всі дні спостереження (1–28 доба) порівняно з контрольними та інтактними щурами. На сьому добу встановлено максимальне збільшення часу пошуку притулку – на 320 % ($p < 0,01$) порівняно з контрольною та на 338 % ($p < 0,01$) щодо інтактною групи. Це свідчить про найглибше порушення орієнтації в просторі саме в цей період. Так само високі показники встановлено на третю та чотирнадцяту доби з поступовим зниженням до двадцять восьмої.

3. Найбільшу кількість помилок у лабіринті Барнса зафіксовано на двадцять восьму добу – на 368 % ($p < 0,01$) більше за показник контролю, на 415 % ($p < 0,01$) – щодо інтакту. Це свідчить про стійке порушення просторової пам'яті. Високі показники зареєстровано й на першу, третю, двадцять першу доби.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінюванні триразового впливу вибухової хвилі на інші види пам'яті та детальнішому вивченні патогенезу повторюваної вибухо-індукованої нейротравми.

Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Дніпровського державного медичного університету «Патогенез пошкодження центральної нервової системи та внутрішніх органів після впливу екстремальних станів», державний реєстраційний № 0124U005073 (2025–2028).

Подяки

Дякуємо ректору Дніпровського державного медичного університету, академіку НАМН України, професору Тетяні Перцевій за підтримку в наукових дослідженнях та забезпечення матеріально-технічної бази закладу вищої освіти.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 14.03.2025

Після доопрацювання / Revised: 08.05.2025

Схвалено до друку / Accepted: 19.05.2025

Відомості про авторів:

Чабан В. О., аспірант, викладач каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6002-5571

Козлова Ю. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1364-1910

Information about the authors:

Chaban V. O., PhD student, Teacher of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Kozlova Yu. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.



Юлія Козлова (Yulia Kozlova)
kozlova_yuv@ukr.net

References

1. Sachdeva T, Ganpule SG. Twenty Years of Blast-Induced Neurotrauma: Current State of Knowledge. *Neurotrauma Rep.* 2024;5(1):243-53. doi: [10.1089/neur.2024.0001](https://doi.org/10.1089/neur.2024.0001)
2. Crabtree A, McEvoy C, Muench P, Ivory RA, Rodriguez J, Omer M, et al. Modeling Highly Repetitive Low-level Blast Exposure in Mice. *J Vis Exp.* 2024;(207):10.3791/66592. doi: [10.3791/66592](https://doi.org/10.3791/66592)
3. Dickerson MR, Murphy SF, Urban MJ, White Z, VandeVord PJ. Chronic Anxiety- and Depression-Like Behaviors Are Associated With Glial-Driven Pathology Following Repeated Blast Induced Neurotrauma. *Front Behav Neurosci.* 2021;15:787475. doi: [10.3389/fnbeh.2021.787475](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.787475)
4. Ravula AR, Rodriguez J, Younger D, Perumal V, Shao N, Rama Rao KV, et al. Animal model of repeated low-level blast traumatic brain injury displays acute and chronic neurobehavioral and neuropathological changes. *Exp Neurol.* 2022;349:113938. doi: [10.1016/j.expneurol.2021.113938](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113938)
5. López-Moraga A, Beckers T, Luyten L. The effects of stress on avoidance in rodents: An unresolved matter. *Front Behav Neurosci.* 2022;16:983026. doi: [10.3389/fnbeh.2022.983026](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.983026)
6. Dyomina AV, Smolensky IV, Zaitsev AV. Refinement of the Barnes and Morris water maze protocols improves characterization of spatial cognitive deficits in the lithium-pilocarpine rat model of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2023;147:109391. doi: [10.1016/j.yebeh.2023.109391](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109391)
7. Kozlova YV, Abdul-Ohly LV, Kosharnyi AV, Kytova IV, Korzachenko MA, inventors. [Device for studying the effect of the shock wave of an explosion on the body]. Ukraine patent UA 146858. 2021 Mar 24. Available from: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1584578/>
8. Bures J, Huston JP. Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior. Elsevier Science & Technology; 2013.
9. Pitts MW. Barnes maze procedure for spatial learning and memory in mice. *Bio Protoc.* 2018;8(5):e2744. doi: [10.21769/bioprotoc.2744](https://doi.org/10.21769/bioprotoc.2744)
10. Ghafarimoghadam M, Mashayekh R, Gholami M, Fereydani P, Shelley-Tremblay J, Kandezi N, et al. A review of behavioral methods for the evaluation of cognitive performance in animal models: Current techniques and links to human cognition. *Physiol Behav.* 2022;244:113652. doi: [10.1016/j.physbeh.2021.113652](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113652)
11. Neale KJ, Reid HM, Sousa B, McDonagh E, Morrison J, Shultz S, et al. Repeated mild traumatic brain injury causes sex-specific increases in cell proliferation and inflammation in juvenile rats. *J Neuroinflammation.* 2023;20(1):250. doi: [10.1186/s12974-023-02916-5](https://doi.org/10.1186/s12974-023-02916-5)
12. Wu A, Zhang J. Neuroinflammation, memory, and depression: new approaches to hippocampal neurogenesis. *J Neuroinflammation.* 2023;20(1):283. doi: [10.1186/s12974-023-02964-x](https://doi.org/10.1186/s12974-023-02964-x)
13. Hellewell SC, Granger DA, Cernak I. Blast-Induced Neurotrauma Results in Spatially Distinct Gray Matter Alteration Alongside Hormonal Alteration: A Preliminary Investigation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6797. doi: [10.3390/ijms24076797](https://doi.org/10.3390/ijms24076797)
14. Rodríguez Peris L, Scheuber MI, Shan H, Braun M, Schwab ME. Barnes maze test for spatial memory: A new, sensitive scoring system for mouse search strategies. *Behav Brain Res.* 2024;458:114730. doi: [10.1016/j.bbr.2023.114730](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114730)
15. Kozlova YV, Maslak HS, Abraimova OE, Koldunov VV, Khudyakov OE. State of spatial memory and antioxidant system activity of rats in the dynamics of development of blast-induced traumatic brain injury. *Medicni Perspektivi.* 2022;27(3):27-32. doi: [10.26641/2307-0404.2022.3.265769](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.265769)
16. Gee CC, Steffen R, Kievit FM. An updated Barnes maze protocol for assessing the outcome of controlled cortical impact mouse models of traumatic brain injury. *J Neurosci Methods.* 2023;392:109866. doi: [10.1016/j.jneumeth.2023.109866](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2023.109866)
17. Manohar S, Adler HJ, Chen GD, Salvi R. Blast-induced hearing loss suppresses hippocampal neurogenesis and disrupts long term spatial memory. *Hear Res.* 2020;395:108022. doi: [10.1016/j.heares.2020.108022](https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.108022)