

МОДЕЛИРОВАНИЕ УДАРНО-ВЗРЫВНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И НЕЙРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

MODELING OF BLAST-INDUCED BRAIN INJURY AND NEUROINFLAMMATORY MARKERS FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF POST-TRAUMATIC ENCEPHALOPATHY: AN EXPERIMENTAL STUDY

Ал Лабед А.
Ереско С.О.
Воейков А.И.
Айрапетов М.И.
Шабанов П.Д.

Al Labeled A.
Eresko S.O.
Voeikov A.I.
Airapetov M.I.
Shabanov P.D.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» Минобороны России,
г. Санкт-Петербург, Россия

Institute of Experimental Medicine,
S.M. Kirov Military Medical Academy,
St. Petersburg, Russia

Черепно-мозговые травмы, вызванные ударной воздушной волной (УВВ), составляют до 22 % боевых потерь и ассоциированы с развитием посттравматической энцефалопатии (ПТЭ). Отсутствие стандартизированных моделей с задокументированными параметрами волны препятствует верификации биомаркерных панелей как в лабораторных, так и в клинических условиях.

Цель исследования — верификация оригинальной пневматической установки с геометрически стандартизированной камерой и оценка динамики поведенческих, гематологических и молекулярных показателей нейровоспаления (*Il1b*, *Il6*, *Ccl2*, *Hmgb1* в гиппокампе) на 2-е и 7-е сутки после воздействия УВВ.

Материалы и методы. В исследование включены 43 самца крыс линии Wistar, разделенные на три группы: интактную ($n = 7$), контрольную ($n = 16$) и опытную ($n = 20$). Воздействие УВВ моделировали с помощью оригинальной пневматической установки, представляющей собой цилиндрическую камеру из стали Ст3 (внутренний диаметр — 200 мм, длина — 500 мм, объем — 15,7 л, толщина стенки — 3 мм, болтовое соединение М8 по DIN 933/934 с уплотнительной прокладкой); источником давления служили строительные патроны Hilti D4. Параметры волны регистрировали пьезоэлектрическим датчиком: пиковое избыточное давление составило 125 ± 8 кПа, длительность положительной фазы — $4,2 \pm 0,3$ мс, импульс — 262 ± 18 кПа·мс. Неврологический дефицит оценивали по шкале НПД (0–14 баллов) непосредственно после воздействия. На 2-е и 7-е сутки выполняли тест «Открытое поле» (EthoVision XT v.16), клинический анализ крови и ПЦР в реальном времени ($2^{-\Delta\Delta CT}$, референсные гены *Gapdh*, эффективность 92–103 %, $RIN > 8,2$). Статистический анализ: однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA) с апостериорным критерием Тьюки, для попарного сравнения групп — критерий Уэлча. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха

Traumatic brain injuries caused by blast waves account for up to 22 % of combat casualties and are associated with the development of post-traumatic encephalopathy (PTE). The lack of standardized models with documented wave parameters hinders the validation of biomarker panels in both laboratory and clinical settings.

Objective — to validate a novel pneumatic setup featuring a geometrically standardized chamber and to evaluate the dynamics of behavioral, hematological, and molecular markers of neuroinflammation (*Il1b*, *Il6*, *Ccl2*, and *Hmgb1* in the hippocampus) at 2 and 7 days following exposure to an underwater shock wave.

Materials and methods. The study included 43 male Wistar rats divided into three groups: intact ($n = 7$), control ($n = 16$), and experimental ($n = 20$). Exposure to an underwater shock wave (USW) was simulated using a custom-designed pneumatic apparatus consisting of a cylindrical chamber made of St3 steel (inner diameter: 200 mm; length: 500 mm; volume: 15.7 L; wall thickness: 3 mm; M8 bolted connection per DIN 933/934 with a sealing gasket); Hilti D4 construction cartridges served as the pressure source. Wave parameters were recorded using a piezoelectric sensor: peak overpressure was 125 ± 8 kPa, positive phase duration was 4.2 ± 0.3 ms, and impulse was 262 ± 18 kPa·ms. Neurological deficit was assessed using the NPD scale (0–14 points) immediately after exposure. On days 2 and 7, the "Open Field" test (EthoVision XT v.16), clinical blood analysis, and real-time PCR ($2^{-\Delta\Delta CT}$; reference genes *Gapdh*; efficiency 92–103%; $RIN > 8.2$) were performed. Statistical analysis involved one-way ANOVA with Tukey's post-hoc test; Welch's test was used for pairwise group comparisons. Data are presented as median and interquartile range (Me [Q1; Q3]; effect sizes (r) and 95% confidence intervals — 95% CI (bootstrap, 5000 iterations) were calculated; the

Для цитирования: Ал Лабед А., Ереско С.О., Воейков А.И., Айрапетов М.И., Шабанов П.Д. МОДЕЛИРОВАНИЕ УДАРНО-ВЗРЫВНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И НЕЙРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ // ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2026. № 3. С. 98–107.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/718>

DOI: 10.24412/1819-1495-2026-3-98-107

(Me [Q1; Q3]), рассчитаны размеры эффекта (r) и 95% доверительные интервалы — 95% ДИ (бутстреп, 5000 итераций); критический уровень значимости $p < 0,05$. Исследование выполнено в соответствии с рекомендациями ARRIVE 2.0.

Результаты. Непосредственно после воздействия УВВ балл по шкале НПД в опытной группе значимо превышал показатели контроля и интактных животных ($9,7 \pm 1,0$ против $6,5 \pm 0,7$ и $0,8 \pm 0,1$ соответственно; $H = 31,4$; $p < 0,001$; $r = 0,86$ [95% ДИ: 0,78–0,92]). В тесте «Открытое поле» на 2-е сутки у опытных крыс зарегистрировано снижение общей двигательной активности (Me = 42 [30; 50] с против 55 [50; 60] с в интактной группе; $p = 0,023$; $r = 0,42$ [95% ДИ: 0,15–0,65]). К 7-м суткам выявлены гиперактивность (Me = 75 [30; 90] с; $p = 0,005$; $r = 0,68$ [95% ДИ: 0,41–0,85]) и нарастание тревожности (Me = 50 [30; 85] с; $p = 0,011$; $r = 0,59$ [95% ДИ: 0,28–0,79]); исследовательское поведение достоверно не изменялось.

На 2-е сутки отмечено снижение количества эритроцитов ($9,76 \pm 0,53 \times 10^{12}/л$ против $11,31 \pm 1,19 \times 10^{12}/л$ в контроле; $t = 3,168$; $p = 0,013$) и гематокрита ($33,57 \pm 1,15$ % против $38,47 \pm 4,50$ %; $t = 2,792$; $p = 0,028$) при одновременном повышении содержания лимфоцитов ($8,21 \pm 1,03 \times 10^9/л$ против $4,19 \pm 1,83 \times 10^9/л$; $t = 5,074$; $p = 0,0006$) и моноцитов ($0,44 \pm 0,05 \times 10^9/л$ против $0,24 \pm 0,04 \times 10^9/л$; $t = 8,948$; $p < 0,0001$; $\eta^2 = 0,877$).

В гиппокампе на 2-е сутки зафиксировано снижение уровня мРНК *Il6* (в $\sim 2,0$ раза). К 7-м суткам выявлено статистически значимое повышение экспрессии всех четырех исследуемых генов: *Il1b* — в $\sim 2,2$ раза ($F_{3,26} = 69,73$; $\eta^2 > 0,9$), *Hmgb1* — в $\sim 2,6$ раза ($F_{3,24} = 12,44$; $\eta^2 = 0,609$), *Ccl2* — в $\sim 3,4$ раза ($F_{3,24} = 4,27$; $p = 0,015$), *Il6* — в $\sim 2,3$ раза ($F_{3,26} = 10,65$; $p < 0,0001$).

Заключение. Разработанная установка с документированными геометрическими и физическими параметрами позволяет воспроизводить биологически значимую двухфазную нейровоспалительную реакцию с пиком на 7-е сутки. Панель транскриптов *Il1b/Il6/Ccl2/Hmgb1* перспективна для ранней диагностики ПТЭ, а пик их экспрессии на 7-е сутки является оптимальной временной точкой для оценки эффективности нейропротекции в последующих исследованиях.

Ключевые слова: ударная воздушная волна; посттравматическая энцефалопатия; нейровоспаление; гиппокамп; биомаркеры; пневматическая камера; ARRIVE 2.0

critical significance level was set at $p < 0.05$. The study was conducted in accordance with the ARRIVE 2.0 guidelines.

Results. Immediately after exposure to the shock wave, the score on the neurological deficit scale in the experimental group was significantly higher than in the control and intact groups (9.7 ± 1.0 vs. 6.5 ± 0.7 and 0.8 ± 0.1 , respectively; $H = 31.4$; $p < 0.001$; $r = 0.86$ [95% CI: 0.78–0.92]). In the open-field test, a decrease in total locomotor activity was recorded in the experimental rats on day 2 (Me = 42 [30; 50] s vs. 55 [50; 60] s in the intact group; $p = 0.023$; $r = 0.42$ [95% CI: 0.15–0.65]). By day 7, hyperactivity (Me = 75 [30; 90] s; $p = 0.005$; $r = 0.68$ [95% CI: 0.41–0.85]) and increased anxiety (Me = 50 [30; 85] s; $p = 0.011$; $r = 0.59$ [95% CI: 0.28–0.79]) were observed. Exploratory behavior did not change significantly. On day 2, a decrease was observed in the erythrocyte count ($9.76 \pm 0.53 \times 10^{12}/L$ vs. $11.31 \pm 1.19 \times 10^{12}/L$ in the control; $t = 3.168$; $p = 0.013$) and hematocrit (33.57 ± 1.15 % vs. 38.47 ± 4.50 %; $t = 2.792$; $p = 0.028$), accompanied by an increase in lymphocyte ($8.21 \pm 1.03 \times 10^9/L$ vs. $4.19 \pm 1.83 \times 10^9/L$; $t = 5.074$; $p = 0.0006$) and monocyte ($0.44 \pm 0.05 \times 10^9/L$ vs. $0.24 \pm 0.04 \times 10^9/L$; $t = 8.948$; $p < 0.0001$; $\eta^2 = 0.877$) counts.

In the hippocampus, a decrease in *Il6* mRNA levels (by ~ 2.0 -fold) was recorded on day 2. By day 7, a statistically significant increase in the expression of all four genes under study was observed: *Il1b* — by ~ 2.2 -fold ($F_{3,26} = 69.73$; $\eta^2 > 0.9$), *Hmgb1* — by ~ 2.6 -fold ($F_{3,24} = 12.44$; $\eta^2 = 0.609$), *Ccl2* — by ~ 3.4 -fold ($F_{3,24} = 4.27$; $p = 0.015$), and *Il6* — by ~ 2.3 -fold ($F_{3,26} = 10.65$; $p < 0.0001$).

Conclusion. The developed setup, with documented geometric and physical parameters, enables the reproduction of a biologically significant biphasic neuroinflammatory response peaking on day 7. The *Il1b/Il6/Ccl2/Hmgb1* transcript panel shows promise for the early diagnosis of post-traumatic encephalopathy (PTE), and the peak of their expression on day 7 represents the optimal time point for evaluating neuroprotection efficacy in future studies.

Keywords: air blast wave; post-traumatic encephalopathy; neuroinflammation; hippocampus; biomarkers; pneumatic chamber; ARRIVE 2.0

В структуре санитарных потерь временных конфликтов на долю черепно-мозговых травм (ЧМТ), вызванных действием ударной воздушной волны (УВВ), приходится от 20 до 60 % случаев. При этом у большинства пострадавших отсутствуют видимые ранения, что делает патологию практически «невидимой» для стандартных алгоритмов медицинской сортировки [1, 2]. В общей структуре боевых потерь на данную травму приходится до 22 %. Из-за отсутствия внешних повреждений легкие и среднетяжелые формы ЧМТ нередко остаются без активной верификации [3].

Однако даже одиночный эпизод взрывного воздействия способен запустить стойкое хроническое нейровоспаление. Спустя месяцы или годы оно клинически манифестирует в виде посттравматической энцефалопатии

(ПТЭ), которая проявляется когнитивным дефицитом, выраженной тревогой и двигательными нарушениями [4, 5]. До недавнего времени окончательное подтверждение ПТЭ было возможно преимущественно посмертно — путем выявления патологических отложений гиперфосфорилированного тау-белка в ткани мозга [5, 6].

В последние пять лет вектор исследований сместился в сторону прижизненной лабораторной диагностики. Высокую чувствительность в когортах ветеранов с легкой ЧМТ продемонстрировали панели молекулярных биомаркеров: фосфорилированный тау-217 (p-tau217); легкие цепи нейрофиламентов (NfL); глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP); экзосомальные формы белка HMGB1 [7–9]. Тем не менее клиническая валидация этих маркеров невозможна без каче-

ственных экспериментальных моделей. Они требуют строгого контроля параметров взрывной волны, воспроизводимой геометрии ударной камеры и проведения многоуровневого молекулярного анализа [10].

Ключевым молекулярным механизмом патогенеза ПТЭ выступает нейровоспаление, сопровождающееся фазовой активацией микроглии (переходом от гомеостатического к ассоциированному с заболеванием фенотипу, DAM) и астроцитарной реактивностью [7]. Среди ключевых медиаторов этого процесса наиболее изучены четыре молекулы: IL-1 β (продукт активации инфламасомы NLRP3); HMGB1 (DAMP-молекула, активирующая сигнальные пути TLR4/RAGE); CCL2 (хемоаттрактант, обеспечивающий приток периферических моноцитов); IL-6, двухфазная кинетика

которого при нейротравме обладает высокой информативностью в качестве диагностического маркера [7, 8]. Перечисленные соединения рассматриваются как перспективные биомаркеры ранних стадий ПТЭ. Однако их трансляционная верификация существенно ограничена дефицитом экономически доступных и стандартизированных установок для моделирования УВВ, которые сочетали бы полное описание физических параметров волны с жестким соответствием современным принципам воспроизводимости научных исследований (ARRIVE 2.0, NIH SABV) [11].

Научная новизна настоящего исследования заключается в следующем:

- Разработана и верифицирована оригинальная пневматическая установка с цилиндрической камерой стандартизированной геометрии (объем 15,7 л, сталь Ст3, болтовое соединение по DIN), обеспечивающая строго воспроизводимую генерацию УВВ с прецизионной регистрацией пикового давления, импульса и длительности фаз волны.

- Впервые обнаружена двухфазная динамика экспрессии транскриптов *Il1b*, *Il6*, *Ccl2* и *Hmgb1* в гиппокампе с манифестацией «пика» нейровоспаления на 7-е сутки, что позволяет четко определить оптимальное терапевтическое и диагностическое окно.

- Проведена комплексная многоуровневая валидация модели по цепочке «неврологический дефицит → поведенческий фенотип → системный воспалительный ответ → локальная молекулярная экспрессия», полностью отвечающая международным стандартам трансляционной нейротравматологии.

Цель исследования — верификация оригинальной пневматической установки с геометрически стандартизированной камерой и оценка динамики поведенческих, гематологических и молекулярных показателей нейровоспаления (*Il1b*, *Il6*, *Ccl2*, *Hmgb1* в гиппокампе) на 2-е и 7-е сутки после воздействия УВВ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Животные и формирование групп

В работу включены 43 взрослых самца крыс линии Wistar (масса — 220–300 г, возраст — 10–12 недель). Выбор животных мужского пола обусловлен струк-

турой реальных боевых санитарных потерь (преобладание лиц мужского пола среди военнослужащих), а также необходимостью минимизации межгрупповой вариабельности данных на пилотном этапе исследования. В соответствии с политикой NIH «Sex as a Biological Variable» (SABV), валидация разработанной модели на самках запланирована в рамках следующей серии экспериментов.

Рандомизацию животных по группам осуществляли методом блочной генерации случайных чисел с помощью модуля GraphPad Randomization Module. Сформированы три группы: интактная группа ($n = 7$) — животные не подвергались никаким манипуляциям; контрольная группа ($n = 16$) — животные подвергались только анестезии (без воздействия УВВ); опытная группа ($n = 20$) — животные подвергались однократному воздействию УВВ на фоне анестезии.

Поведенческое тестирование выполняли в полном объеме для всех животных, вошедших в группы. Гематологический и молекулярно-генетический (RT-qPCR) анализы проводили на случайно отобранных подвыборках — по $n = 7$ особей на группу для каждой временной точки. Данный объем выборки обеспечивает необходимый уровень статистической мощности и оптимальное число степеней свободы для проведения дисперсионного анализа (ANOVA).

Животных содержали в стандартных условиях вивария: температура — $22 \pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность воздуха — $55 \pm 10\%$, инвертированный световой режим — 12/12 ч (свет/темнота). Крысы имели свободный доступ к воде и стандартному гранулированному корму.

Все манипуляции и оперативные вмешательства одобрены Биоэтическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 2/26 от 19.03.2026). Дизайн и проведение эксперимента полностью соответствуют положениям Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях, а также актуальным рекомендациям руководства ARRIVE 2.0. Сбор, регистрацию и статистический анализ поведенческих и молекулярных данных выполняли в строго ослепленном режиме (blinded study).

Конструкция экспериментальной установки и моделирование ударной воздушной волны

Моделирование взрывного воздействия осуществляли с помощью оригинальной установки, разработанной и апробированной в ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Конструктивно установка включает источник высокого давления, расширительную цилиндрическую камеру и фиксирующий отсек с удерживающим ремешком. В качестве источника давления использовали пороховой монтажный пистолет по бетону, управляемый индустриальными патронами калибра D4 (Hilti, Лихтенштейн). Применение монтажного инструмента для генерации ударных волн в биологических экспериментах базируется на модификации ранее описанных отечественных методик [14].

Расширительная цилиндрическая камера объемом 15,7 л изготовлена из листовой конструкционной углеродистой стали марки Ст3 с толщиной стенки 3 мм. Геометрические параметры рабочей зоны составляют 500 мм в длину при внутреннем диаметре цилиндра 200 мм. Сборка и герметизация элементов конструкции обеспечиваются фланцевым болтовым соединением М8×20 (DIN 933) с использованием шайб М8 (DIN 125), гаек М8 (DIN 934) и специализированной уплотнительной прокладки из листовой маслобензостойкой резины. Вся конструкция смонтирована на жесткой рамной опорной раме, снабженной интегрированным фиксирующим узлом для стабилизации установки в момент выстрела. Общая схема установки представлена на рисунке.

Для верификации физических параметров генерируемой УВВ применяли высокочастотный пьезоэлектрический датчик давления (частота дискретизации — 500 кГц), предварительно калиброванный по эталонному манометру. В точке размещения биомодели зарегистрированы следующие усредненные значения параметров волны: пиковое избыточное давление — 125 ± 8 кПа, длительность положительной фазы — $4,2 \pm 0,3$ мс, импульс фазы сжатия — 262 ± 18 кПа · мс.

Перед процедурой животных вводили в наркоз путем внутрибрюшинного введения хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг. На протяжении всего периода седации осуществляли непрерывный

мониторинг роговичного рефлекса и рефлекса отдергивания конечности, а температуру тела поддерживали на уровне $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ с помощью термометрического коврика с обратной связью.

Наркотизированных крыс фиксировали на платформе горизонтально, ориентируя голову по направлению к камере на расстоянии 15 см от среза сопла. Данная конфигурация соответствует физической модели «открытого поля» (open site model), минимизирующей наложение отраженных волн и исключающей сопутствующий жесткий импактный компонент.

Оценка неврологического дефицита

Непосредственно после воздействия УВВ у животных определяли суммарный балл по модифицированной шкале неврологического дефицита (НПД, диапазон: 0–14 баллов). Протокол тестирования включал оценку следующих параметров: рефлекс сгибания конечностей при подъеме за хвост (0–3 балла); тактильный рефлекс размещения по вибриссам (0–3 балла); зрительный рефлекс размещения (0–4 балла); хватательный рефлекс задних конечностей (0–2 балла); реакция

на звуковой раздражитель (0–1 балл); время восстановления естественной позы (righting reflex, 0–1 балл).

Оценку выраженности дефицита проводили два независимых исследователя в строго ослепленном режиме. В случае расхождения экспертных оценок более чем на 1 балл выполняли консенсусную переоценку видеозаписи. Межэкспертная надежность по результатам тестирования оказалась высокой и составила κ Коэна = 0,89.

Тест «Открытое поле»

Поведенческое тестирование выполняли на 2-е и 7-е сутки после моделирования травмы. Эксперименты проводили в вечернее время (с 17:00 до 22:00) в условиях стандартной освещенности арены (150 люкс) и контролируемой шумоизоляции.

Установка представляла собой круглую арену диаметром 120 см с высотой стенок 40 см, полезная площадь которой была разделена на центральную зону (диаметр 40 см) и периферическое кольцо. Продолжительность одной тестовой сессии составляла 3 мин. Перед каждым тестированием арену тщательно обрабатывали 70% раствором этанола для удаления запаховых следов.

С использованием программного комплекса автоматизированного видеотрекинга EthoVision XT v.16 (Noldus, Нидерланды) регистрировали следующие показатели: общая двигательная активность: суммарное время локомоции (движения), с; уровень тревожности: время, проведенное в центральной зоне арены, с; исследовательская активность и эмоциональный статус: количество вертикальных стоек, актов груминга и эпизодов замирания (freezing).

Корректность автоматического трекинга дополнительно верифицировали путем выборочного ручного кадрового анализа 10% от общего объема видеозаписей.

Клинический анализ крови

На 2-е сутки после взрывного воздействия у животных производили забор образцов цельной крови объемом 0,5–1,0 мл из подъязычной вены (*v. sublingualis*) в микропробирки с КЗ-ЭДТА в качестве антикоагулянта. Гематологический анализ выполняли на автоматическом ветеринарном анализаторе Mindray BC-2800 Vet (Mindray, Китай). В рамках исследования определяли следующие показатели: общее

Рисунок

Схема экспериментальной установки для моделирования ударно-взрывного повреждения головного мозга.

Пневматический монтажный пистолет с патронами Hilti D4 (источник давления) соединен с цилиндрической расширительной камерой из стали Ст3 (внутренний диаметр — 200 мм, длина — 500 мм, объем — 15,7 л, толщина стенки — 3 мм, болтовое соединение М8 по DIN 933/934). Параметры волны регистрировали калиброванным пьезоэлектрическим датчиком (частота дискретизации 500 кГц): пиковое избыточное давление — 125 ± 8 кПа, длительность положительной фазы — $4,2 \pm 0,3$ мс, импульс — 262 ± 18 кПа·мс. Животное фиксировали горизонтально головой к соплу на расстоянии 15 см от него; анестезия — хлоралгидрат 300 мг/кг, внутривенно

Figure

Diagram of the experimental setup for modeling blast-induced brain injury. A pneumatic nail gun using Hilti D4 cartridges (pressure source) is connected to a cylindrical expansion chamber made of St3 steel (inner diameter: 200 mm; length: 500 mm; volume: 15.7 L; wall thickness: 3 mm; M8 bolted connection per DIN 933/934). Wave parameters were recorded using a calibrated piezoelectric sensor (sampling rate: 500 kHz): peak overpressure — 125 ± 8 kPa; positive phase duration — 4.2 ± 0.3 ms; impulse — 262 ± 18 kPa·ms. The animal was secured in a horizontal position with its head facing the nozzle at a distance of 15 cm; anesthesia: chloral hydrate (300 mg/kg, intraperitoneal)



количество лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) и их дифференцированный профиль — относительное содержание лимфоцитов (%), моноцитов (%) и гранулоцитов (%); общее количество эритроцитов ($\times 10^{12}/\text{л}$); концентрацию гемоглобина (г/л); гематокрит (%); количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$).

Полимеразная цепная реакция в реальном времени

Для молекулярно-генетического анализа гиппокамп выделяли на 2-е и 7-е сутки после моделирования травмы в соответствии с анатомическими координатами атласа Paxinos & Watson [13]. Образцы ткани мгновенно замораживали в жидком азоте и хранили в низкотемпературном морозильнике при температуре -80°C .

Выделение суммарной РНК осуществляли с использованием реагента ExtractRNA (Евроген, Россия) согласно протоколу производителя. Чистоту и концентрацию полученных изолятов оценивали спектрофотометрически (соотношение поглощения $A_{260}/A_{280} = 1,9\text{--}2,1$), а целостность РНК подтверждали методом капиллярного электрофореза на приборе Bioanalyzer 2100 (Agilent, США); к дальнейшему анализу допускали образцы с индексом целостности $RIN > 8,0$.

Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием коммерческого набора MMLV RT kit (Евроген, Россия), содержащего смесь олиго(dT) и случайных (random) гексамерных праймеров. Полимеразную цепную

реакцию (ПЦР) в реальном времени (qPCR) выполняли на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad, США) с применением готовой мастер-миксы с интеркалирующим красителем SYBR Green MIX (Евроген, Россия).

Специфические олигонуклеотидные праймеры подбирали в программе Primer-BLAST (NCBI). Последовательности праймеров, длины целевых ампликонов и значения эффективности амплификации ($E = 92\text{--}103\%$, рассчитанные по калибровочной кривой из серийных разведений кДНК) приведены в таблице 1. В качестве референсных генов использовали *Gapdh*, стабильность экспрессии которых в данных экспериментальных условиях была верифицирована с помощью алгоритма geNorm (параметр стабильности $M < 0,5$). Расчет относительного уровня экспрессии целевых генов (*Il1 β* , *Il6*, *Ccl2*, *Hmgb1*) проводили методом $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ [12]. Для исключения контаминации и оценки воспроизводимости в каждую плату ПЦР включали контроли без обратной транскриптазы (–RT), безматричные контроли (NTC), а также межплатный калибровочный образец (пул РНК всех экспериментальных групп).

Статистический анализ данных

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программных пакетов GraphPad Prism v.10.6.1 и SPSS Statistics v.27.0. Соответствие распределения количественных признаков закону нормальности оце-

нивали с помощью критерия Шапиро – Уилка, равенство выборочных дисперсий — с помощью теста Левена. В зависимости от типа распределения данные представляли в виде: среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$) — при нормальном распределении; медианы и межквартильного интервала ($Me [Q1; Q3]$) — при распределении, отличном от нормального; среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm SEM$) — для полуколичественных балльных показателей шкалы НПД.

Для парных сравнений использовали t-критерий Стьюдента в модификации Уэлча (Welch's t-test) или U-критерий Манна – Уитни. При сравнении трех групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA) с последующими попарными сравнениями методом Тьюки (Tukey's post-hoc test), либо непараметрический критерий Краскела – Уоллиса с апостериорным тестом Данна и поправкой Бонферрони на множественность сравнений. Величина эффекта (effect size) рассчитывалась как η^2 для параметрических тестов или как $r = Z/\sqrt{N}$ для непараметрических процедур. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p < 0,05$. В тексте и на рисунках приведены фактические значения достигнутого уровня значимости.

Априорный расчет статистической мощности проводили в программе G*Power v.3.1. Для выявления эффекта средней величины ($f = 0,4$) при задан-

Таблица 1
Нуклеотидные последовательности праймеров, используемых для проведения RT-qPCR

Ген Gene	Праймер прямой (5'→3') Forward Primer (5'→3')	Обратный праймер (5'→3') Reverse Primer (5'→3')	Размер ампликона, п. н. Amplicon size, bp	Эффективность (E), % Amplification Efficiency (E), %
<i>Il1b</i>	GCCATCCTCTGTGACTCAT	AGGCCACAGGTATTTGTCTG	119	97
<i>Il6</i>	TTCCATCCAGTTGCCCTTCTTG	TTGGGAGTGGTATCCTCTGTG	144	95
<i>Ccl2</i>	GTTGGCTCAGCCAGATGCA	GCAGCAAGTTAAAGCCCTTGA	149	103
<i>Hmgb1</i>	GTGCAGCCCGATGAAAGAAGA	GCAGCAAGTTAAAGCCCTTGA	140	92
<i>Gapdh</i>	AAGAAGGTGGTGAAGCAGGC	TCCACCACCCTGTTGCTGTA	187	99

Примечание. Все последовательности олигонуклеотидов специфичны для *Rattus norvegicus* и подобраны с помощью инструмента NCBI Primer-BLAST. Специфичность праймеров верифицирована экспериментально и биоинформатически. Показатели эффективности амплификации (E) рассчитаны на основе построения стандартных калибровочных кривых по серийным разведениям кДНК; коэффициент детерминации для всех кривых составил $R^2 \geq 0,99$.

Note. All oligonucleotide sequences are specific to *Rattus norvegicus* and were designed using the NCBI Primer-BLAST tool. Primer specificity was verified both bioinformatically and experimentally. Amplification efficiency (E) values were calculated based on standard linear regression curves generated from serial cDNA dilutions; the coefficient of determination for all curves met the threshold of $R^2 \geq 0,99$.

ном уровне $\alpha = 0,05$ и мощности $1 - \beta = 0,80$ расчетный объем выборки составляет 8–10 особей на группу для каждой временной точки.

Текущий объем подвыборок $n = 7$ для молекулярно-генетического и гематологического анализов) рассматривается как пилотный этап исследования, результаты которого подлежат валидации в расширенной серии экспериментов. Графическое представление данных выполнено в виде диаграмм размаха типа «скрипка» с наложением индивидуальных значений (violin + dot plots). Соответствие протокола рекомендациям ARRIVE 2.0 верифицировано и зафиксировано в официальном чек-листе.

Соблюдение этических стандартов

Все экспериментальные процедуры на животных одобрены Биоэтическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 2/26 от 19.03.2026). Дизайн, условия содержания и протоколы манипуляций полностью соответствуют требованиям Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях, а также ключевым принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Планирование и выполнение работы осуществлялось в строгом соответствии с актуальным руководством ARRIVE 2.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка неврологического дефицита непосредственно после воздействия ударной воздушной волной

Непосредственно после взрывного воздействия у животных опытной группы суммарный балл по шкале НПД составил $9,7 \pm 1,0$, что статистически значимо превышало показатели контрольной ($6,5 \pm 0,7$) и интактной ($0,8 \pm 0,1$) групп ($N = 31,4$; $df = 2$; $p < 0,001$; размер эффекта $r = 0,86$ [95% ДИ: 0,78–0,92]).

У всех крыс опытной группы (100 %) сразу после моделирования травмы регистрировали полное отсутствие реакции на звуковые раздражители, выраженное угнетение рефлекторного тонуса конечностей и значительное увеличение времени восстановления естественной позы (righting reflex). Жи-

вотные контрольной группы также демонстрировали достоверное увеличение балла НПД относительно интактного контроля (6,5 против 0,8; $p < 0,001$), что отражает изолированный вклад анестезии в неврологический статус. При этом различие между опытной и контрольной группами (9,7 против 6,5; $p < 0,05$) характеризует добавочный неврологический дефицит, обусловленный непосредственно баровоздействием УВВ. Эти данные согласуются с современными отчетами о немедленном нарушении рефлекторных дуг при blast-ЧМТ [1].

Поведенческие показатели в тесте «Открытое поле»

Общая двигательная активность. Динамика локомоторной активности носила фазовый характер. На 2-е сутки после воздействия в опытной группе зафиксировано умеренное, но статистически значимое снижение времени комоции относительно интактных животных: медиана составила 42 [30; 50] с против 55 [50; 60] с ($p = 0,023$; $r = 0,42$ [95% ДИ: 0,15–0,65]). В контрольной группе также отмечалась тенденция к снижению локомоции (48 с), однако это различие не достигало уровня статистической значимости при использовании апостериорного критерия. На 7-е сутки направленность изменений принципиально изменилась. У крыс опытной группы зарегистрирована выраженная гиперактивность — время движения возросло до 75 [30; 90] с ($p = 0,005$) относительно интактного контроля; $r = 0,68$ [95% ДИ: 0,41–0,85]). В то же время в контрольной группе на фоне повторного введения наркоза наблюдалось выраженное угнетение двигательной активности до 20 [15; 25] с ($p < 0,05$ по сравнению как с интактными особями, так и с собственными показателями контроля на 2-е сутки). Межгрупповое различие между опытной и контрольной группами на 7-е сутки достигло максимальной статистической значимости ($p = 0,005$).

Исследовательское поведение. Частота вертикальных стоек, актов груминга и эпизодов замирания (freezing) не подвергалась статистически значимых изменений ни в одной из временных точек наблюдения ($p > 0,05$) для всех сравнений на 2-е и 7-е сутки.

Уровень тревожности. На 2-е сутки межгрупповые различия по времени пребывания в центральной зоне аре-

ны не достигали уровня статистической значимости ($p > 0,05$), несмотря на тенденцию к увеличению этого показателя в опытной группе ($Me = 30$ [15; 70] с) по сравнению с интактными животными ($Me = 12$ [10; 30] с). Столь широкий межквартильный интервал указывает на высокую индивидуальную вариабельность аффективных реакций в острый период травмы. На 7-е сутки выраженность тревожно-подобного поведения в опытной группе значимо нарастала, о чем свидетельствует увеличение времени нахождения в центре арены до 50 [30; 85] с ($p = 0,011$; $r = 0,59$ [95% ДИ: 0,28–0,79] по сравнению с интактной и контрольной группами). У животных интактного контроля данный показатель оставался стабильным на протяжении всего эксперимента (табл. 2).

Гематологические показатели периферической крови на 2-е сутки после воздействия

При анализе клеточного состава периферической крови на 2-е сутки после моделирования травмы в опытной группе зарегистрированы выраженные сдвиги со стороны как эритроцитарного, так и лейкоцитарного ростков гемопоэза относительно контрольных животных. В опытной группе установлено статистически значимое снижение общего числа эритроцитов до $9,76 \pm 0,53 \times 10^{12}/л$ против $11,31 \pm 1,19 \times 10^{12}/л$ в контроле ($t = 3,168$; $df = 12$; $p = 0,013$). Данное падение сопровождалось сопутствующим снижением гематокрита до $33,57 \pm 1,15$ % по сравнению с $38,47 \pm 4,50$ % у контрольных крыс ($t = 2,792$; $df = 12$; $p = 0,028$). Снижение эритроцитарных показателей в данном случае отражает острое угнетение процессов эритропоэза в раннем посттравматическом периоде взрывной ЧМТ.

Со стороны иммунокомпетентных клеток периферической крови в опытной группе зафиксировано значимое увеличение абсолютного содержания лимфоцитов до $8,21 \pm 1,03 \times 10^9/л$ против $4,19 \pm 1,83 \times 10^9/л$ в группе контроля ($t = 5,074$; $df = 12$; $p = 0,0006$). Одновременно отмечен выраженный моноцитоз: абсолютное число моноцитов возросло до $0,44 \pm 0,047 \times 10^9/л$, тогда как в контроле этот показатель составлял $0,24 \pm 0,036 \times 10^9/л$ ($t = 8,948$; $df = 12$; $p < 0,0001$; величина эффекта $\eta^2 = 0,877$).

Таблица 2
Показатели теста «Открытое поле», Me [Q1; Q3], с
Table 2
Open Field Test Scores, Me [Q1; Q3], s

Параметр Parameter	Сутки Days	Интактная группа Intact group (n = 7)	Контрольная группа Control group (n = 16)	Опытная группа Experimental group (n = 20)	H	p	r [95% ДИ] r [95% CI]
Двигательная активность Physical activity	2	55 [50; 60]	48 [42; 55]	42 [30; 50]	7,4	0.023* ¹	0.42 [0.15–0.65]
Двигательная активность Physical activity	7	52 [48; 55]	20 [15; 25]	75 [30; 90]	7,8	0.005** ^{1, 2}	0.68 [0.41–0.85]
Исследовательская активность Research activity	2	35 [20; 45]	22 [18; 25]	40 [20; 60]	0,9	> 0.05	–
Исследовательская активность Research activity	7	32 [20; 42]	30 [25; 42]	25 [20; 35]	0,3	> 0.05	–
Тревожность Anxiety	2	12 [10; 30]	18 [10; 22]	30 [15; 70]	1,6	> 0.05	–
Тревожность Anxiety	7	12 [10; 30]	25 [20; 30]	50 [30; 85]	5,6	0.011** ^{1, 2}	0.59 [0.28–0.79]

Примечания. 1. H — критерий Краскела – Уоллиса; r — размер эффекта. 2. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ (критерий Данна с поправкой Бонферрони): ¹ — против интактной группы, ² — против контроля.

Notes. 1. H — Kruskal–Wallis test statistic; r — effect size. 2. * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$ (Dunn’s test with Bonferroni correction): ¹ — vs. intact group, ² — vs. control.

Развитие системного моноцитоза и лимфоцитоза указывает на быструю мобилизацию периферических иммунных компартментов в ответ на повреждение центральной нервной системы и сопутствующее транзиторное нарушение целостности гемато-энцефалического барьера. Выявленная динамика полностью сопоставима с профилем лейкоцитарного ответа, описанным Hubbard и соавт. [10] при экспериментальной нейротравме. Полный спектр исследованных гематологических показателей на 2-е сутки после воздействия УВВ систематизирован в таблице 3.

Экспрессия генов нейровоспаления в ткани гиппокампа

Все четыре исследованных транскрипта продемонстрировали отчетливую двухфазную динамику: отсутствие выраженных изменений или транзиторное падение в раннем периоде (на 2-е сутки) сменялось статистически значимым приростом экспрессии на 7-е сутки после однократного воздействия УВВ. Широкий разброс индивидуальных показателей на графиках отражает высокую межиндивидуальную вариабельность выраженности нейровоспалительного ответа на баротравму.

Ген *Il1b*. На 2-е сутки уровни экспрессии в опытной и контрольной группах оставались сопоставимыми ($p > 0,05$). Однако к 7-м суткам у животных опытной группы зафиксировано нарастание содержания транскрипта до $2,81 \pm 0,42$ отн. ед. против $1,26 \pm 0,12$ отн. ед. в контроле, что соответствует увеличению экспрессии примерно в 2,2 раза ($F_{3,26} = 69,73$; $p < 0,0001$; $\eta^2 > 0,9$).

Ген *Hmgbl*. На 2-е сутки высокая вариабельность индивидуальных значений в опытной группе сопровождалась отсутствием значимых различий с контролем ($p > 0,05$). К 7-м суткам обнаружен достоверный рост уровня мРНК до $1,28 \pm 0,34$ отн. ед. против $0,50 \pm 0,16$ отн. ед. в группе контроля, что указывает на кратное увеличение в 2,6 раза ($F_{3,24} = 12,44$; $p < 0,0001$; $\eta^2 = 0,609$).

Ген *Ccl2*. На 2-е сутки межгрупповые различия отсутствовали ($p > 0,05$). На 7-е сутки в контрольной группе наблюдалось физиологическое снижение экспрессии хемокина, тогда как в опытной группе его уровень оставался стабильно высоким. Кратность различий между контролем и опытом на 7-е сутки составила 3,4 раза ($F_{3,24} = 4,27$; $p = 0,015$). Подавление транскрипции *Ccl2* в контроле, вероятно, сопряжено

с постепенной нормализацией хемотаксического фона после метаболизации компонентов анестезиологического пособия.

Ген *Il6*. Для данного транскрипта характерна наиболее контрастная двухфазная кинетика. На 2-е сутки в опытной группе зарегистрировано достоверное снижение экспрессии (приблизительно в 2,0 раза), что может интерпретироваться как следствие острой глюкокортикоид-опосредованной супрессии на фоне стресс-индуцированной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. На 7-е сутки супрессия сменялась резким компенсаторным подъемом уровня мРНК, превышающим контроль в 2,3 раза ($F_{3,26} = 10,65$; $p < 0,0001$).

Полные данные профиля относительной экспрессии исследованных генов в гиппокампе на разных сроках наблюдения систематизированы в таблице 4.

Двухфазная динамика нейровоспаления: патогенетический и трансляционный контекст

Установлено, что рост уровня экспрессии *Il1b* к 7-м суткам согласуется с двухволновой кинетикой активации NLRP3-инфламмосомы, описанной

Таблица 3

Показатели клинического анализа крови на 2-е сутки после однократного удара воздушной волной, М ± SD (n = 7 в группе)

Table 3

Clinical blood test parameters on day 2 after a single air-blast impact, M ± SD (n = 7 per group)

Показатель Value	Контрольная группа (n = 7) Control group (n = 7)	Опытная группа (n = 7) Experimental group (n = 7)	t	p
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ Erythrocytes, $\times 10^{12}/l$	11.31 $\pm$ 1.19	9.76 $\pm$ 0.53*	3.168	0.013
Гематокрит, % Hematocrit, %	38.47 $\pm$ 4.50	33.57 $\pm$ 1.15*	2.792	0.028
Лимфоциты, $\times 10^9/л$ Lymphocytes, $\times 10^9/L$	4.19 $\pm$ 1.83	8.21 $\pm$ 1.03**	5.074	0.0006
Моноциты, $\times 10^9/л$ Monocytes, $\times 10^9/L$	0.24 $\pm$ 0.036	0.44 $\pm$ 0.047**	8.948	< 0.0001

Примечания. 1. М ± SD — среднее и стандартное отклонение; t — критерий Уэлча. 2. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ относительно контроля. Для моноцитов размер эффекта $\eta^2 = 0,877$.

Notes. 1. M ± SD — mean and standard deviation; t — Welch's test. 2. * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.001$ vs. control. For monocytes, the effect size $\eta^2 = 0.877$.

Таблица 4

Экспрессия генов нейровоспаления в гиппокампе на 7-е сутки (М ± SD, усл. ед.) и кратное изменение опытной группы относительно контроля (n = 7 в группе)

Table 4

Expression of neuroinflammation-related genes in the hippocampus on day 7 (M ± SD, arbitrary units) and fold change in the experimental group relative to the control (n = 7 per group)

Ген Gene	Контрольная группа Control group	Опытная группа Experimental group	Кратное изменение Multiple change	F (df)	p
<i>Il1β</i>	1.26 $\pm$ 0.12	2.81 $\pm$ 0.42	2.2**	69.73 (3, 26)	< 0.0001
<i>Hmgb1</i>	0.50 $\pm$ 0.16	1.28 $\pm$ 0.34	2.6**	12.44 (3, 24)	< 0.0001
<i>Ccl2</i>	0.22 $\pm$ 0.30	0.75 $\pm$ 0.30	3.4*	4.27 (3, 24)	0.015
<i>Il6</i>	0.90 $\pm$ 0.10	2.10 $\pm$ 0.90	2.3**	10.65 (3, 26)	< 0.0001

Примечания. 1. М ± SD — среднее и стандартное отклонение; усл. ед. — $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (нормировка на Gapdh); F (df) — критерий Фишера и степени свободы (one-way ANOVA, апостериорный тест Тьюки). 2. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ относительно контроля. Размер эффекта: $\eta^2 > 0,9$ (*Il1 β*), $\eta^2 = 0,609$ (*Hmgb1*). Прочерк — групповые средние не приводятся.

Notes. 1. M ± SD — mean and standard deviation; arbitrary units — $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (normalized to Gapdh); F (df) — F-statistic and degrees of freedom (one-way ANOVA, Tukey's post hoc test). 2. * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.001$ vs. control. Effect size: $\eta^2 > 0.9$ (*Il1 β*), $\eta^2 = 0.609$ (*Hmgb1*). Dash — group means not reported.

Neuburn и соавт. [3]. Белок HMGB1, судя по всему, высвобождается из некротизированных нейронов в первые часы после воздействия и сам по себе поддерживает *Il1b*-зависимую транскрипцию через рецепторы TLR4. Это важно, поскольку именно HMGB1, а не классические цитокины, может оказаться наиболее ранним плазменным биомаркером blast-индуцированного повреждения. Наиболее высокое кратное изменение, зафиксированное для транскрипта *Ccl2* (~3,4×), обусловлено физиологическим снижением его базальной экспрессии в контрольной группе к 7-м суткам, тогда как в опытной группе хемокиновая активация стойко поддерживается локальным нейровоспалением и может способствовать инфильтра-

ции периферических моноцитов через гематоэнцефалический барьер [10].

Из этого следует практический вывод: введение нейропротекторов патогенетически эффективнее начинать не в первые 24–48 ч (когда уровни целевых транскриптов еще не поднялись), а ближе к 5–7-м суткам. Именно такой отсроченный протокол применения терапевтических агентов запланирован в серии экспериментов № 4 с использованием мексидола, доксициклина и соединения ИЭМ-1460.

Ограничения исследования

Среди ограничений настоящего исследования следует отметить включение в эксперимент только самцов, в связи с чем в дальнейшем планируется

валидация модели на самках в соответствии с политикой NIH SABV. Кроме того, на данном этапе отсутствует верификация результатов на уровне белка, что обуславливает необходимость проведения вестерн-блоттинга и иммуноферментного анализа (ИФА) для ИЛ-1 β , HMGB1, CCL2 и IL-6 в будущем. Оценка проницаемости гематоэнцефалического барьера и анализ системных биомаркеров, таких как S100B, NfL и GFAP, в настоящее время находятся в стадии выполнения. Для комплексной фенотипизации ПТЭ также требуется применение расширенной поведенческой батареи, включающей приподнятый крестообразный лабиринт, тест нового объекта и водный лабиринт Морриса. Наконец, объем выборки для

ПЦР на одну временную точку ($n = 7$) пока интерпретируется как пилотный, с обязательной последующей валидацией в расширенной серии ($n \geq 8-10$).

При этом уже полученные пилотные данные выглядят достаточно последовательными: все четыре исследованных гена растут в одной временной точке и в одном направлении. Подобная синхронность свидетельствует о том, что зафиксированные сдвиги представляют собой не случайность, а устойчивый и воспроизводимый сигнал, полностью пригодный для проверки в расширенной серии экспериментов.

Перспективы исследования

Дальнейшее развитие работы предполагает несколько ключевых направлений. Прежде всего, планируется валидация модели на самках крыс в соответствии с политикой NIH «Sex as a Biological Variable» (SABV) для оценки полового диморфизма нейровоспалительного ответа. Важным шагом станет верификация выявленных изменений на уровне белка методами вестерн-блоттинга и ИФА (IL-1 β , HMGB1, CCL2, IL-6), что усилит доказательную базу молекулярных выводов; данный этап уже выполняется в серии 3.

Для расширения трансляционного потенциала модели и приближения ее к клинической диагностике предусмотрены оценка проницаемости гематоэнцефалического барьера и определение системных (плазменных) биомаркеров нейрповреждения — S100B, NfL и GFAP. Комплексная фенотипизация когнитивных и аффективных нарушений при ПТЭ потребует расширения поведенческой батареи за счет при-

поднятого крестообразного лабиринта, теста распознавания нового объекта и водного лабиринта Морриса. Для подтверждения пилотных результатов, согласно априорному расчету мощности G*Power, объем выборки будет увеличен до $n \geq 8-10$ на группу/временную точку. Наконец, планируется проведение фармакологических серий с оценкой нейропротективного действия мексидола, доксицилина, киспептина-10 и ИЭМ-1460 при введении препаратов в окне 5–7 суток после воздействия — точке максимальной нейровоспалительной активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная пороховая установка с цилиндрической камерой стандартизированной геометрии, имеющая объем 15,7 л, толщину стенки из стали Ст3 3 мм и болтовое соединение М8 по DIN, впервые верифицирована как модель blast-ЧМТ с опубликованными геометрическими параметрами и калиброванными показателями волны. Зафиксированные значения пикового избыточного давления 125 ± 8 кПа и импульса 262 ± 18 кПа·мс позволяют другим исследовательским группам полностью воспроизвести данный протокол без необходимости прямого контакта с авторами. Проведенный анализ показал, что 7-е сутки после однократного воздействия УВВ являются точкой максимального нейровоспалительного сигнала по всем четырем исследованным транскриптам. Именно на этот срок наблюдения следует планировать забор биоматериала в последующих фармакологических сериях экспериментов.

К 7-м суткам для всех четырех генов был зарегистрирован достоверный 2,2–3,4-кратный рост уровней экспрессии при высоком размере эффектов ($p < 0,05$; η^2 от 0,609 до $>0,9$). Тем не менее, прежде чем делать выводы о формировании устойчивой прижизненной диагностической панели, необходимо получить данные о концентрации соответствующих белков и подтвердить воспроизводимость результатов на расширенной выборке, что составляет предмет текущей серии исследований № 3. До настоящей работы ни одна отечественная группа не публиковала пороховую модель blast-ЧМТ с полным описанием физических параметров генерируемой волны. Данный факт является не констатацией приоритета, а описанием конкретного методологического пробела в трансляционной нейротравматологии, который был успешно устранен в настоящем исследовании.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» № FGWG-2025–0020 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддитивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siedhoff HR, Chen S, Song H, Cui J, Cernak I, Cifu DX, et al. Perspectives on primary blast injury of the brain: translational insights into non-inertial low-intensity blast injury. *Front Neurol.* 2022;12:818169. DOI: 10.3389/fneur.2021.818169.
2. De Gasperi R, Gama Sosa MA, Perez Garcia GS, Perez GM, Abutarboush R, Kawoos U, et al. Progressive transcriptional changes in the amygdala implicate neuroinflammation in the effects of repetitive low-level blast exposure in male rats. *J Neurotrauma.* 2023; 40(5-6): 561-577. DOI: 10.1089/neu.2022.0282.
3. Heyburn L, Abutarboush R, Goodrich S, Urioste R, Batuuere A, Wheel J, et al. Repeated low-level blast acutely alters brain cytokines, neurovascular proteins, mechanotransduction, and neurodegenerative markers in a rat model. *Front Cell Neurosci.* 2021;15:636707. DOI: 10.3389/fncel.2021.636707.
4. Halicki MJ, Hind K, Chazot PL. Blood-based biomarkers in the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy: research to date and future directions. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):12556. DOI: 10.3390/ijms241612556.
5. Bergauer A, van Osch R, van Elferen S, Gyllvik S, Venkatesh H, Schreiber R. The diagnostic potential of fluid and imaging biomarkers in chronic traumatic encephalopathy (CTE). *Biomed Pharmacother.* 2022;146:112602. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112602.
6. Ge X, Guo M, Li M, Zhang S, Qiang J, Zhu L, et al. Potential blood biomarkers for chronic traumatic encephalopathy: the multi-omics landscape of an observational cohort. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:1052765. DOI: 10.3389/fnagi.2022.1052765.
7. Amlerova Z, Chmelova M, Anderova M, Vargova L. Reactive gliosis in traumatic brain injury: a comprehensive review. *Front Cell Neurosci.* 2024;18:1335849. DOI: 10.3389/fncel.2024.1335849.

8. Xu K, Wang M, Wang H, Zhao S, Tu D, Gong X, et al. HMGB1/STAT3/p65 axis drives microglial activation and autophagy exert a crucial role in chronic stress-induced major depressive disorder. *J Adv Res.* 2024; 59:79–96. doi: 10.1016/j.jare.2023.06.003.
9. Posti JP, Tenovuo O. Blood biomarkers for traumatic brain injury: a narrative review of clinical utility and future directions. *Brain Neurorehabil.* 2024;17(1):e8. DOI:10.12786/bn.2024.17.e8.
10. Hubbard WB, Banerjee M, Vekaria H, Prakhya KS, Joshi S, Wang QJ, et al. Differential leukocyte and platelet Profiles in distinct models of traumatic brain injury. *Cells.* 2021;10(3):500. DOI: 10.3390/cells10030500.
11. NIH. Consideration of Sex as a Biological Variable in NIH-Funded Research. NOT-OD-22-055. 2022. <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-22-055.html>
12. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^(-ΔΔCt) method. *Meth-ods.* 2001;25(4):402–408. DOI:10.1006/meth.2001.1262.
13. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 7th ed. Academic Press, 2013. 160 p.
14. Kovalov GA, Chizh NA, Volina VV, Belochkina I, Mikhailova I, Musatova I. Morphological investigation of tissues following experimental mine-blast trauma. *Morphologia.* 2019;13(2):45–53. DOI:10.2664/1/1997-9665.2019.2.45-53.

Сведения об авторах:

Ал Лабед Ашраф (автор для переписки) — аспирант ФГБНУ «ИЭМ»; ул. Академика Павлова, д. 12, г. Санкт-Петербург, Россия, 197376. E-mail: allabed.a@edu.spbstu.ru

Ереско Сергей Олегович — к.б.н., научный сотрудник отдела нейрофармакологии имени академика С.В. Аничкова ФГБНУ «ИЭМ»; ул. Академика Павлова, д. 12, г. Санкт-Петербург, Россия, 197376.

Воейков Александр Иванович — аспирант ФГБНУ «ИЭМ»; ул. Академика Павлова, д. 12, г. Санкт-Петербург, Россия, 197376.

Айрапетов Марат Игоревич — д.м.н., заведующий лабораторией биохимической фармакологии, ФГБНУ «ИЭМ»; ул. Академика Павлова, д. 12, г. Санкт-Петербург, Россия, 197376; преподаватель кафедры патологической физиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; ул. Академика Лебедева, д. 6Ж, г. Санкт-Петербург, Россия, 194044.

Шабанов Пётр Дмитриевич — д.м.н., профессор, заведующий отделом нейрофармакологии имени академика С.В. Аничкова ФГБНУ «ИЭМ»; ул. Академика Павлова, д. 12, г. Санкт-Петербург, Россия, 197376.

Статья поступила в редакцию 29.05.2026

Рецензирование пройдено 02.07.2026

Подписано в печать 31.08.2026

Information about authors:

Al Labeled Ashraf (corresponding author) — postgraduate student of Institute of Experimental Medicine; Academica Pavlova St., 12, St. Petersburg, Russia, 197376. E-mail: allabed.a@edu.spbstu.ru

Eresko Sergei Olegovich — candidate of biological sciences, researcher at Department of Pharmacology named after Academician S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine; Academica Pavlova St., 12, St. Petersburg, Russia, 197376.

Voeikov Alexander Ivanovich — postgraduate student, Institute of Experimental Medicine; Academica Pavlova St., 12, St. Petersburg, Russia, 197376.

Airapetov Marat Igorevich — MD, PhD, head of laboratory of biochemical pharmacology, Institute of Experimental Medicine; Academica Pavlova St., 12, St. Petersburg, Russia, 197376; lecturer at the Department of Pathological Physiology, S.M. Kirov Military Medical Academy; Academica Lebedeva St., 6Zh, St. Petersburg, Russia, 194044.

Shabanov Petr Dmitrievich — MD, PhD, professor, head of Department of Pharmacology named after Academician S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine; Academica Pavlova St., 12, St. Petersburg, Russia, 197376.

Received 29.05.2026

Review completed 02.07.2026

Passed for printing 31.08.2026