

Теоретична і експериментальна медицина

УДК: 616.83-005.8:537.84

ПОВТОРЮВАНА ВИБУХО-ІНДУКОВАНА НЕЙРОТРАВМА
(систематичний огляд)**Чабан В.О., Козлова Ю.В., Бондаренко М.О.***Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна*

Під час воєнних конфліктів спостерігаються вибухові ушкодження, зокрема вибухо-індукована нейротравма, що призводить до значного порушення функцій головного мозку і погіршення якості життя постраждалих. Тому дослідження патогенезу таких травм безумовно актуальне. Увагу привертає повторювана вибухо-індукована нейротравма, адже найчастіше їй піддаються артилеристи та танкісти, а також цивільні, що живуть в районах застосування подібної зброї. Для встановлення вже досліджених особливостей клінічного і експериментального перебігу легкої повторюваної вибухо-індукованої травми метою роботи стало провести ретроспективний і проспективний аналіз літературних джерел присвячених дослідженню особливостей механізмів ушкодження центральної нервової системи після повторюваної дії вибухової хвилі. Для досягнення мети провели ретро- і проспективний аналіз літератури та патентів за період 2003–2023. В результаті проведеного аналізу було встановлено, що дія вибухової хвилі може спричинювати черепно-мозкову травму легкого ступеня і що повторний її вплив призводить до більш тяжких наслідків. До таких наслідків відносяться: дифузне пошкодження аксона, окислювальний стрес, пошкодження тканин, крововилив, вазоконстрикція, набряк, утворення псевдоаневризми та індукція апоптозу. Також можна сказати, що на відміну від однократного, повторюваний вплив вибухової хвилі чинить кумулятивний вплив на різні ділянки мозку та викликає хронічні нейропатологічні зміни. В патогенезі повторюваної вибухо-індукованої нейротравми провідну роль відіграють роз'єднання церебрального кровотоку та метаболізму, ексайтотоксичність, окислювальний стрес, загибель клітин, реактивність астроцитів, дисфункція гематоенцефалічного бар'єру, активація мікроглії, дисмієлінізація, дифузне пошкодження аксонів.

Ключові слова: *центральна нервова система, вибухова хвиля, головний мозок, травма.*



Цитуйте українською: Чабан ВО, Козлова ЮВ, Бондаренко МО.
Повторювана вибухо-індукована нейротравма (систематичний огляд).
Медицина сьогодні і завтра. 2023;92(3):6-15.
<https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.3.ckb>

Cite in English: Chaban VO, Kozlova YuV, Bondarenko MO.
Repeated blast-induced neurotrauma (systematic review).
Medicine Today and Tomorrow. 2023;92(3):6-15.
<https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.3.ckb> [in Ukrainian].

Відповідальний автор: Чабан В.О.
Україна, 49044, м. Дніпро,
вул. Вернадського, буд. 9, ДДМУ.
E-mail: dma.employee.v@gmail.com

Corresponding author: Chaban V.O.
Ukraine, 49044, Dnipro,
Vernadsky str., 9, DSMU.
E-mail: dma.employee.v@gmail.com

Вступ

На сьогоднішній день дуже часто з великою кількістю вибухів стикаються військові, котрі героїчно захищають нашу Батьківщину від загарбників. Також, під вибухи потрапляють й цивільні люди, які живуть в зоні ураження терористами житлових районів Харкова, Сум, Нікополя та багатьох інших українських міст. В результаті цього у них спостерігаються вибухові ушкодження, зокрема вибухо-індукована нейротравма, що призводить до значного порушення функцій головного мозку і погіршення якості життя постраждалих [1]. Тому дослідження патогенезу таких травм безумовно актуальне.

Вибухо-індукована нейротравма (ВІНТ) – це бойове багатофакторне ураження, яке перш за все виникає внаслідок ушкоджуючої дії вибухової хвилі (ВХ) на організм людини. Навіть легка ВХ може викликати тимчасові пошкодження слуху та контузію [2]. В залежності від кратності вибухів ураження може бути одно- або багатократним.

Увагу привертає повторювана вибухо-індукована нейротравма (пВІНТ). Адже найчастіше пВІНТ піддаються артилеристи та танкісти, а також цивільні, що живуть в районах застосування подібної зброї [3]. Скорострільність сучасних гаубиць становить до 10–12 пострілів за хвилину, і при кожному такому пострілі військовий зазнає впливу повітряної ударної хвилі, особливо без застосування захисних шоломів. Також, це може бути пов'язано з вибухами касетних снарядів при обстрілах з реактивних систем залпового вогню [3].

При вибухах різних видів зброї ВХ швидко розповсюджується і, залежно

від власного тиску і відстані до людини, призводить до травмування різного ступеня навіть без додаткових факторів ураження (термічні і механічні фактори) [4].

ВІНТ середнього і тяжкого ступеня зазвичай відносяться до випадків, коли людина перебувала в безпосередній близькості від вибуху, в результаті чого відразу визначаються симптоми ушкодження головного мозку, такі як втрата свідомості, судоми або кома [5]. Важка ВІНТ може призвести до структурних пошкоджень мозку, таких як контузія, крововиливи та дифузне пошкодження аксонів. Особи з важкою ВІНТ можуть мати довготривалі когнітивні, фізичні та емоційні порушення, і можуть потребувати тривалої реабілітації та медичного догляду [6].

З іншого боку, легка пВІНТ відноситься до випадків, коли людина зазнала впливу вибуху, але не втратила свідомість і не має жодних миттєвих неврологічних симптомів. Однак з часом можуть з'явитись такі ознаки, як головний біль, запаморочення, проблемами з пам'яттю та труднощі з концентрацією [7]. Ці симптоми можуть бути спричинені пошкодженням шляхів білої речовини головного мозку, а також запаленням і окисним стресом [8].

Підсумовуючи, різниця між важкою і легкою пВІНТ полягає в ступені виразності неврологічних симптомів, які відчуває людина, а також у ступені пошкодження головного мозку.

На превеликий жаль, люди в гострому періоді легкої пВІНТ не звертаються за медичною допомогою вчасно, а у віддаленому періоді клінічно встановлюють нейрокогнітивні порушення,

такі як зміна настрою, дратівливість і агресивна поведінка, порушення орієнтації і пам'яті, які можуть бути спричинені ледь помітними нейропатологічними проявами [9]. Проте механізми розвитку такого виду травм, навіть при активному сучасному дослідженні, не розкриті і не дають цілісного уявлення.

Мета дослідження – провести ретроспективний і проспективний аналіз літературних джерел присвячених дослідженню особливостей механізмів ушкодження центральної нервової системи після повторюваної дії вибухової хвилі.

Матеріали і методи

Був проведений ретро- та проспективний аналіз наукових публікацій, міжнародних і українських патентних баз з описом способів відтворення ВІНТ за період з 2003 по до 2023 роки. Аналіз проведений за ключовими словами «центральна нервова система», «ударна хвиля», «вибухова хвиля», «повторювана вибухо-індукована нейротравма», «зміни функціональної активності», «морфологічні зміни», «експериментальне дослідження на щурах».

Результати та їх обговорення

У даній статті була зібрана інформація про сучасне уявлення про пВІНТ. Основну увагу приділили біофізичним особливостям повторного впливу вибухової хвилі на головний мозок, значенню первинного та вторинного пошкодження в патогенезі пВІНТ, особливостям перебігу посттравматичного періоду у пацієнтів з пВІНТ.

Біофізичні особливості повторного впливу ударної хвилі на головний мозок

Вибухова хвиля – це раптовий викид енергії, що утворюється під час детонації вибухових речовин, таких як тринітротолуол (тротил) і вибухівка С4 [10]. Також невеликі ВХ можуть викликатись при детонації порошу в снарядах під час пострілів з танків або артилерії,

і навіть при стрільбі з вогнепальної зброї [11]. ВХ поширюється швидше, ніж звук, від свого центру у вигляді сфери стисненого газу, що швидко розширюється [11]. Цей газ витісняє рівний об'єм навколишнього повітря з високою швидкістю, а потім стискає його. Така фаза надлишкового тиску ВХ супроводжується коротким періодом негативного тиску. Коли початкова ВХ поширюється у формі сфери, вона взаємодіє з навколишнім середовищем, включаючи землю («відскок від землі»); ці взаємодії викликають хвилі відбиття/заломлення, які можуть посилювати інтенсивність імпульсу первинної ВХ [11].

Черепно-мозкова травма, спричинена ВХ, традиційно поділяється на чотири біомеханічно різні фази, що впливають на ступень тяжкості травми: первинна, вторинна, третинна та четвертинна вибухова травма. Первинне вибухове ураження виникає внаслідок безпосередньої дії ВХ; вторинна вибухова травма спричинена уламками від вибухових пристроїв; третинна вибухова травма відбувається в результаті зіткнення з предметами; а четвертинна є результатом впливу різних токсичних речовин, які утворюються в результаті вибуху [12].

Базові фізичні закони говорять про те, що типова вибухова хвиля складається з власне ВХ та надзвукового потоку, який за нею слідує. Результатом впливу ВХ є пошкодження тканин, а також ряд патологічних процесів, таких як крововилив, вазоконстрикція, набряк, утворення псевдоаневризми та індукція апоптозу [13].

Існує декілька механізмів травмування в результаті дії ВХ. Вони пов'язані із природою самої хвилі та надлишковим тиском вибуху. Первинна вибухова травма виникає через проходження ударної хвилі крізь тіло людини.

Основні гіпотези свідчать про перехід вибухової хвилі через отвори черепа, пряму краніальну передачу, динаміку вигину черепа, прискорення та кавітацію [14].

У багатьох джерелах говорять про 3 основні механізми. Перший пов'язаний з прискоренням голови, яке може бути поступальним або обертальним і перевищує певні порогові значення, що і призводить до легкої ВІНТ [15]. Другий – відбивання ВХ всередині черепа, після безпосереднього проходження крізь нього. Третій – торакальний (грудний) механізм, який полягає у дії ВХ на грудну клітку, що призводить до ініціації об'ємного руху, який призводить до стрибка тиску в судинній системі і прямого поширення хвилі через м'які тканини або судинні структури, а також викликає вазо-вагальну нервову відповідь [16].

Також існує теорія, що коли хвилі тиску від ВХ проходять через тканини мозку, то відбувається збудження фонного континууму у мозковій воді з наступним розкладанням на специфічні низькочастотні коливання акустичних хвиль. Ці коливання перевищують міцність і викликають розрив води в мозку, що призводить до деструкції субклітинних структур на нанорозмірних рівнях. Ця нанорозмірна нейропатологія, включаючи ультраструктурні дефекти мієлінової оболонки, аномалії мієлінових аксонів, асиметричних синапсів, нейрональної соми та дендритів, була підтверджена за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії (ТЕМ) [11; 17].

Окрім загального впливу ВХ, дослідження повторюваної ВІНТ показали, що інтервал часу між ВХ має кумулятивний вплив на мозок, що призводить до більш серйозних і тривалих неврологічних пошкоджень [18]. Це пояснюється тим, що мозок не має достатньо часу, щоб повністю відновитися від пошкод-

жень, спричинених попереднім впливом, а наступні впливи ВХ можуть посилити наявні пошкодження [18].

Стосовно повторюваного впливу ВХ було проведено цікаве дослідження із застосуванням контрольованого низького рівня вибухового тиску (<10 фунтів на кв. дюйм), який послідовно повторювався п'ять разів, щоб імітувати тиск, який відчувають військово-службовці [2]. Досліджувалися рівні ферменту НАДФН-оксидази, що продукує супероксид, активацію мікроглії та реактивний астроцитоз. Було виявлено ознаки хронічної тривожності, порушення рухової активності та короткочасної пам'яті, які супроводжувалися посиленням активації мікроглії та реактивним астроцитозом. При однократному впливі ВХ значних змін не було виявлено. Тож можна сказати, що на відміну від одного вибуху низького рівня, повторюваний вплив вибухової хвилі чинить кумулятивний вплив на різні ділянки мозку та викликає хронічні нейропатологічні зміни [2].

Значення первинного та вторинного пошкодження в патогенезі пВІНТ

Для успішного патогенетично обґрунтованого лікування необхідно розмежувати первинне і вторинне пошкодження. Адже первинне ураження виникає внаслідок механічної сили вибухової хвилі. А вторинне пошкодження виникає в результаті патофізіологічних і патобіохімічних реакцій у відповідь на первинне пошкодження, що призводить до додаткового пошкодження головного мозку.

Вторинне пошкодження при ВІНТ включає запалення, ексайтотоксичність, окислювальний стрес і апоптоз [19]. Відомо, що запальна реакція призводить до активації мікроглії та астроцитів, в результаті чого відбувається вивільнення прозапальних цитокінів і хемо-

кінів. Ексайтотоксичність виникає через надмірне вивільнення глутамату, що призводить до надмірної активації рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) і подальшої загибелі клітин.

Швидкі зміни тиску, викликані вибуховою хвилею, утворюють активні форми кисню (АФК), що призводить до окисного пошкодження клітинних структур (ліпіди, білки та ДНК). Активація запальних реакцій ще більше посилює окисний стрес, що призводить до подальшого пошкодження тканин [20]. Крім того, руйнування клітинних мембран може викликати приплив іонів кальцію, що призводить до активації кальційзалежних ферментів, які можуть сприяти утворенню АФК. Накопичення АФК призводить до виснаження антиоксидантних захисних механізмів, що ще більше продовжує цикл окисного стресу та збільшує зону пошкодження [20]. Надалі, внаслідок активації проапоптотичних сигнальних шляхів відбувається апоптоз [19].

Окремі дані свідчать про зміни у генах, що схожі на виражену реакцію астроцитів та розлади обробки пам'яті. Також деякі дослідники виявили нейрозапалення з відсутністю енергетичної недостатності (за рахунок метаболізму 2'-3'-цАМФ) та зі стійкою відповіддю на хемокіни та вироблення аденозину [19].

При повторних легких черепно-мозкових травмах, в тому числі і після повторюваної дії ВХ на головний мозок, провідну роль у патогенезі пошкодження відіграє й дисфункція гематоенцефалічного бар'єру, в результаті чого надходження про- та запальних медіаторів посилюється, а кровопостачання головного мозку погіршується. Це, в свою чергу, призводить до гіпоксії та посиленню окисного стресу, а також до ацидозу і прогресування пошкодження [21]. Описані біохімічні і морфологічні зміни мають достеменний зв'язок із порушен-

ням когнітивних функції головного мозку [22].

Особливості перебігу посттравматичного періоду у пацієнтів з пВІНТ

Наслідки повторного впливу ВХ на мозок можуть бути не відразу очевидними та погіршуються з часом. Клінічні дані свідчать про те, що у людей, які за короткий проміжок часу зазнали кількох вибухів, спочатку можуть спостерігатися легкі симптоми, такі як головний біль або запаморочення, але з часом можуть розвинутися більш серйозні симптоми [18].

Вивчення цивільних пацієнтів з пВІНТ протягом кількох днів після травми показали, що в більшості випадків когнітивні функції відновлюються протягом 3 місяців до рівня контрольної групи без цієї травми. Однак, у 15 % випадків у пацієнтів залишаються довготривалі та стійкі наслідки. До них відносяться: когнітивні (порушення уваги та пам'яті), соматичні (головний біль) та емоційні (депресія). Цю сукупність ознак навіть об'єднали у діагноз «розлад після стресу мозку» або «синдром після стресу мозку» [23]. Серед військовослужбовців, які мали в анамнезі багаторазовий вплив вибухової хвилі, повідомлялося про розвиток посттравматичного стресового розладу (ПТСР), головні болі, тривогу, безсоння, підвищений ризик розвитку шуму у вухах, а також про такі нейроповедінкові симптоми, які можуть призводити до суїцидальних думок та суїцидальної поведінки [24]. Вважаємо, що важливим є відокремлення цивільних і військових, адже військові піддаються більшому фізичному і емоційному виснаженню, а наявність чи відсутність психіатричних станів перед травмою є прогностичною ознакою того, що у людини будуть спостерігатись стійкі когнітивні, соматичні та емоційні симптоми (такі як депресія, підвищення тривож-

ності, стресові розлади). ПТСР є частим супутнім захворюванням, яке посилюється з часом після впливу ВХ на головний мозок [23].

Порівняльний аналіз стану пацієнтів, на яких діяла ВХ, із загальною популяцією виявив підвищений рівень факторів ризику зловживання психоактивними речовинами, імпульсивність, тривожність та інші розлади поведінки [25; 26]. Більше половини дорослих, які відвідують травматологічні центри 1-го рівня з приводу гострої ВІНТ звертаються за допомогою у стані алкогольного або наркотичного сп'яніння, про що свідчать дані лабораторних досліджень [23]. Травматичний характер ВІНТ може призвести до психологічного стресу та збільшити ризик зловживання психоактивними речовинами задля уникнення думок, що турбують. Крім того, фізичний вплив вибуху може призвести до травм, які вимагають лікування болю, що може збільшити ризик опіюдної залежності та інших розладів, пов'язаних із зловживанням психоактивними речовинами [23].

Особливу увагу слід приділити хронічній травматичній енцефалопатії (ХТЕ) у віддаленому періоді пВІНТ [15]. ХТЕ – це нейродегенеративне захворювання, пов'язане з накопиченням тау білка. Результати досліджень з цього питання свідчать про те, що цей стан може розвинути навіть через декілька років після пВІНТ. Цікавим також є те, що нейроповедінкові ефекти ХТЕ (порушення настрою або моторні дефіцити) є нетиповими для хронічних проявів одноразової дії вибухової хвилі. Є повідомлення про ХТЕ після повторних ударів голови навіть без струсу мозку, яка також пов'язана з посттравматичною амнезією та зміною свідомості [23]. ХТЕ раніше спостерігалася у молодих гравців американського футболу і професійних боксерів з історією конту-

зій. А на сьогодні відомо, що й в патогенезі пВІНТ особливе місце посідає таупатія, аксонопатія, мікроvasкулопатія, хронічне нейрозапалення та нейродегенерація за відсутності макроскопічного пошкодження тканини або крововиливу [15; 27]. Можливий шкідливий вплив на органи слуху і навіть підвищення вірогідності нейродегенерації та розвитку хвороби Альцгеймера. Також приводяться докази негативного впливу повторюваної ВХ на зорову систему (наприклад, гостре пошкодження ока) [28].

Вище зазначене дає чітке розуміння того, що проблема ушкодження центральної нервової системи після повторної дії вибухової хвилі є актуальною і такою, що потребує продовження наукових пошуків із застосуванням поведінкових тестів (відкрите поле, піднятий хрестоподібний лабіринт, лабіринт Барнса, умовна реакція пасивного уникнення), імуногістохімічного дослідження (визначення експресії маркерів ушкодження судин, нейронів та аксонів), та математично-статистичного аналізу в проведенні експериментального і морфологічно обґрунтованого дослідження.

Проведений аналіз літератури висвітлює актуальність проблеми та підкреслює ряд питань для подальшого вирішення.

Висновки

Дія вибухової хвилі може спричинювати черепно-мозкову травму легкого ступеня і що повторний її вплив призводить до більш тяжких наслідків. До таких наслідків відносяться: дифузне пошкодження аксона, окислювальний стрес, пошкодження тканин, а також ряд патологічних процесів, таких як крововилив, вазоконстрикція, набряк, утворення псевдоаневризми та індукція апоптозу. Також можна сказати, що на відміну від однократного,

повторюваний вплив вибухової хвилі чинить кумулятивний вплив на різні ділянки мозку та викликає хронічні нейропатологічні зміни. В патогенезі повторюваної вибухо-індукованої нейротравми провідну роль відіграють роз'єднання церебрального кровотоку та метаболізму, ексайтотоксичність, окислювальний стрес, загибель клітин, реактивність астроцитів, дисфункція гематоенцефалічного бар'єру, активація мікроглії, дисмієлінізація, дифузне пошкодження аксонів. До найпоширеніших проявів вибухо-індукованої нейротравми відносяться: посттравматичний стресовий розлад, постконтузійний синдром, хронічний біль, депресія, зміни настрою, порушення уваги та пам'яті.

Література

1. Race NS, Andrews KD, Lungwitz EA, Vega Alvarez SM, Warner TR, Acosta G, et al. Psychosocial Impairment Following Mild Blast-Induced Traumatic Brain Injury in Rats. *Behavioural Brain Research*. 2021;412:113405. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113405. PMID: 34097900.
2. Jiang S, Welch P, Sanders S, Gan RZ. Mitigation of Hearing Damage After Repeated Blast Exposures in Animal Model of Chinchilla. *Journal of Association for Research in Otolaryngology*. 2022;23(5):603-16. DOI: 10.1007/s10162-022-00862-2. PMID: 35906449.
3. 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. *Experimental Neurology*. 2022;349:113938. DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113938. PMID: 34863680.
4. Tschiffely AE, Ahlers ST, Norris JN. Examining the Relationship Between Blast-Induced Mild Traumatic Brain Injury and Posttraumatic Stress-Related Traits. *Journal of Neuroscience Research*. 2015;93(12):1769-77. DOI: 10.1002/jnr.23641. PMID: 26346303.
5. Heyburn L, Sajja VSSS, Long JB. The Role of TDP-43 in Military-Relevant TBI and Chronic Neurodegeneration. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:680. DOI: 10.3389/fneur.2019.00680. PMID: 31316455.
6. Lu LH, Reid MW, Troyanskaya M, Scheibel RS, Muncy C, Kennedy JE. Close Proximity to Blast: No Long-Term or Lasting Effect on Cognitive Performance in Service Members With and Without TBI During Blast Exposure. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2023;29(6):551-60. DOI: 10.1017/S1355617722000558. PMID: 36200831.
7. Miller DR, Hayes JP, Lafleche G, Salat DH, Verfaellie M. White Matter Abnormalities are Associated With Overall Cognitive Status in Blast-Related mTBI. *Brain Imaging and Behavior*. 2017;11(4):1129-38. DOI: 10.1007/s11682-016-9593-7 PMID: 27704406.
8. Leung LY, VandeVord PJ, Dal Cengio AL, Bir C, Yang KH, King AI. Blast Related Neurotrauma: a Review of Cellular Injury. *Molecular & Cellular Biomechanics*. 2008;5(3):155-68. PMID: 18751525.

Перспективи подальших досліджень: дані ретроспективного і проспективного аналізу будуть основою для проведення експериментального дослідження патогенезу змін центральної нервової системи після повторюваного впливу вибухової хвилі.

Фінансування: роботу виконано в межах планової ініціативної наукової теми кафедри Патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології ДДМУ «Механізми формування змін центральної нервової системи при впливі екстремальних факторів», № державної реєстрації 0120U105394.

Конфлікт інтересів відсутній.

9. 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. *Frontiers and Behavioral Neuroscience*. 2021;15:787475. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.787475. PMID: 34955781.
10. Chen H, Constantini S, Chen Y. A Two-Model Approach to Investigate the Mechanisms Underlying Blast-Induced Traumatic Brain Injury. In: Kobeissy FH, editor. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Chapter 17. PMID: 26269892.
11. 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. *Frontiers in Neurology*. 2022;12:818169. DOI: 10.3389/fneur.2021.818169. PMID: 35095749.
12. Matsumoto Y, Hatano B, Matsushita Y, Nawashiro H, Shima K. The Characteristics of Blast Traumatic Brain Injury. *No shinkei geka: Neurological surgery*. 2010;38(8):695-702. PMID: 20697143.
13. Nakagawa A, Manley GT, Gean AD, Ohtani K, Armonda R, Tsukamoto A, et al. Mechanisms of Primary Blast-Induced Traumatic Brain Injury: Insights From Shock-Wave Research. *Journal of Neurotrauma*. 2011;28(6):1101-19. DOI: 10.1089/neu.2010.1442. PMID: 21332411.
14. Fievisohn E, Bailey Z, Guettler A, VandeVord P. Primary Blast Brain Injury Mechanisms: Current Knowledge, Limitations, and Future Directions. *Journal of Biomechanical Engineering*. 2018;140(2). DOI: 10.1115/1.4038710. PMID: 29222564.
15. Goldstein LE, Fisher AM, Tagge CA, Zhang XL, Velisek L, Sullivan JA, et al. Chronic Traumatic Encephalopathy in Blast-Exposed Military Veterans and a Blast Neurotrauma Mouse Model. *Science Translational Medicine*. 2012;4(134):134ra60. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003716. PMID: 22593173.
16. Courtney A, Courtney M. The Complexity of Biomechanics Causing Primary Blast-Induced Traumatic Brain Injury: A Review of Potential Mechanisms. *Frontiers in Neurology*. 2015;6:221. DOI: 10.3389/fneur.2015.00221. PMID: 26539158.
17. Elder GA, Cristian A. Blast-Related Mild Traumatic Brain Injury: Mechanisms of Injury and Impact on Clinical Care. *Mount Sinai Journal of Medicine*. 2009;76(2):111-8. DOI: 10.1002/msj.20098. PMID: 19306373.
18. Miyai K, Kawauchi S, Kato T, Yamamoto T, Mukai Y, Yamamoto T, Sato S. Axonal Damage and Behavioral Deficits in Rats With Repetitive Exposure of the Brain to Laser-Induced Shock Waves: Effects of Inter-Exposure Time. *Neuroscience Letters*. 2021;749:135722. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135722. PMID: 33592306.
19. Kochanek PM, Dixon CE, Shellington DK, Shin SS, Bayır H, Jackson EK, et al. Screening of Biochemical and Molecular Mechanisms of Secondary Injury and Repair in the Brain After Experimental Blast-Induced Traumatic Brain Injury in Rats. *Journal of Neurotrauma*. 2013;30(11):920-37. DOI: 10.1089/neu.2013.2862.
20. Maekawa T, Uchida T, Nakata-Horiuchi Y, Kobayashi H, Kawauchi S, Kinoshita M, et al. Oral Ascorbic Acid 2-glucoside Prevents Coordination Disorder Induced Via Laser-Induced Shock Waves in Rat Brain. *PLoS One*. 2020;15(4):e0230774. DOI: 10.1371/journal.pone.0230774. PMID: 32240226.
21. Fehily B, Fitzgerald M. Repeated Mild Traumatic Brain Injury: Potential Mechanisms of Damage. *Cell Transplantation*. 2017;26(7):1131-55. DOI: 10.1177/0963689717714092. PMID: 28933213.

22. Kozlova YuV, 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 [Medical perspectives]*. 2022;27(3):27-32. DOI: 10.26641/2307-0404.2022.3.265769.

23. Vartanian O, Tenn C, Rhind SG, Nakashima A, Di Battista AP, Sergio LE, et al. Blast in Context: The Neuropsychological and Neurocognitive Effects of Long-Term Occupational Exposure to Repeated Low-Level Explosives on Canadian Armed Forces' Breaching Instructors and Range Staff. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:588531. DOI: 10.3389/fneur.2020.588531. PMID: 33343492.

24. Edlow BL, Bodien YG, Baxter T, Belanger HG, Cali RJ, Deary KB, et al. Long-Term Effects of Repeated Blast Exposure in United States Special Operations Forces Personnel: A Pilot Study Protocol. *Journal of Neurotrauma*. 2022;39(19-20):1391-407. DOI: 10.1089/neu.2022.0030. PMID: 35620901.

25. Nawarawong NN, Slaker M, Muelbl M, Shah AS, Chiariello R, Nelson LD, et al. Repeated Blast Model of Mild Traumatic Brain Injury Alters Oxycodone Self-Administration and Drug Seeking. *European Journal of Neuroscience*. 2019;50(3):2101-12. DOI: 10.1111/ejn.14281. PMID: 30456793.

26. Schindler AG, Baskin B, Juarez B, Janet Lee S, Hendrickson R, Pagulayan K, et al. Repetitive Blast Mild Traumatic Brain Injury Increases Ethanol Sensitivity in Male Mice and Risky Drinking Behavior in Male Combat Veterans. *Alcohol: Clinical and Experimental Research*. 2021;45(5):1051-64. DOI: 10.1111/acer.14605. PMID: 33760264.

27. Wang C, Shao C, Zhang L, Siedlak SL, Meabon JS, Peskind ER, et al. Oxidative Stress Signaling in Blast TBI-Induced Tau Phosphorylation. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(6):955. DOI: 10.3390/antiox10060955. PMID: 34203583.

28. Belding JN, Englert RM, Fitzmaurice S, Jackson JR, Koenig HG, Hunter MA, et al. Potential Health and Performance Effects of High-Level and Low-Level Blast: A Scoping Review of Two Decades of Research. *Frontiers in Neurology*. 2021;12:628782. DOI: 10.3389/fneur.2021.628782. PMID: 33776888.

Chaban V.O., Kozlova Yu.V., Bondarenko M.O.

REPEATED BLAST-INDUCED NEUROTRAUMA (systematic review)

During military conflicts, explosive injuries are observed, in particular, explosion-induced neurotrauma, which leads to significant impairment of brain functions and deterioration of the quality of life of the victims. Therefore, the study of the pathogenesis of such injuries is definitely relevant. Attention is drawn to repetitive blast-induced neurotrauma, because gunners and tankers, as well as civilians living in areas where such weapons are used, are most often exposed to it. In order to establish the already investigated features of the clinical and experimental course of mild repetitive blast-induced trauma, the aim of the work was to conduct a retrospective and prospective analysis of literary sources dedicated to the study of the features of the mechanisms of damage to the central nervous system after repeated blast wave action. To achieve the goal, a retro- and prospective analysis of literature and patents for the period 2003–2023 was conducted. As a result of the analysis, it was established that the action of the blast wave can cause a mild brain injury and that its repeated exposure leads to more serious consequences. These consequences include: diffuse axonal damage, oxidative stress, tissue damage, hemorrhage, vasoconstriction, edema, pseudoaneurysm formation, and induction of apoptosis. It can also be said that, in contrast to a single exposure, repeated exposure to a blast wave has

a cumulative effect on different areas of the brain and causes chronic neuropathological changes. Dissociation of cerebral blood flow and metabolism, excitotoxicity, oxidative stress, cell death, astrocyte reactivity, blood-brain barrier dysfunction, microglia activation, dysmyelination, diffuse axon damage play a leading role in the pathogenesis of repeated blast-induced neurotrauma.

Keywords: *central nervous system, blast wave, brain, trauma.*

Надійшла до редакції 24.07.2023

Відомості про авторів

Чабан Владислав Олександрович – аспірант кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету.

Адреса: Україна, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, буд. 9, ДДМУ.

E-mail: dma.employee.v@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6002-5571.

Козлова Юлія Василівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету.

Адреса: Україна, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, буд. 9, ДДМУ.

E-mail: kozlova_yuv@ukr.net

ORCID: 0000-0002-1364-1910.

Бондаренко Микола Олександрович – аспірант кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету.

Адреса: Україна, 49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, буд. 9, ДДМУ.

E-mail: nbond.dma@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4601-4099.