

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15649-61>

Модели черепно-мозговой травмы: современные подходы, классификация и перспективы исследования

А.А. Прохорычева¹, А.И. Бudyко¹, О.М. Игнатова¹, Ю.И. Вечерская¹, С.А. Фокин¹,
М.А. Пахомова², А.Г. Васильев², А.П. Трашков¹

¹ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Черепно-мозговая травма представляет собой одну из наиболее сложных медико-биологических проблем, затрагивающих миллионы людей по всему миру ежегодно. Для понимания патофизиологии черепно-мозговой травмы, а также для разработки эффективных терапевтических стратегий используют различные экспериментальные и теоретические модели. В обзоре рассмотрены три основные группы моделей: теоретические (*in silico*), клеточные (*in vitro*) и животные (*in vivo*). Теоретические модели базируются на использовании математических подходов и компьютерного моделирования для анализа механических повреждений мозга, процессов отека, ишемии и нейровоспаления. *In silico* подходы обладают высокой точностью и воспроизводимостью, но требуют корректной валидации на биологических данных. Клеточные модели включают культивирование нейронов, астроцитов, микроглии и органоидов мозга, которые подвергаются воздействию механических или химических факторов, имитирующих черепно-мозговую травму. Эти системы позволяют изучать клеточные и молекулярные механизмы, такие как апоптоз, нейровоспаление и регенерация. Однако *in vitro* модели ограничены отсутствием системного ответа, характерного для целого организма. Животные модели являются золотым стандартом для исследования черепно-мозговой травмы. Они включают прямое механическое воздействие на мозг животных (например, мышей, крыс, свиней), что позволяет воспроизводить клинические аспекты травмы, включая поведенческие и патофизиологические изменения. Несмотря на высокую физиологическую релевантность, *in vivo* модели сталкиваются с этическими ограничениями и трудностями в экстраполяции результатов на человека. Данная статья представляет обзор современных подходов к моделированию черепно-мозговой травмы, включая их классификацию, характеристики, преимущества и ограничения. Полученные данные могут служить основой для разработки более эффективных стратегий лечения и реабилитации пациентов с черепно-мозговой травмой.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; диффузное аксональное повреждение; моделирование; свободно падающий груз; взрывная травма; жидкостно-перкуSSIONная травма.

Как цитировать

Прохорычева А.А., Бudyко А.И., Игнатова О.М., Вечерская Ю.И., Фокин С.А., Пахомова М.А., Васильев А.Г., Трашков А.П. Модели черепно-мозговой травмы: современные подходы, классификация и перспективы исследования // Педиатр. 2024. Т. 15, № 6. С. 49–61. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15649-61>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15649-61>

Models of traumatic brain injury: modern approaches, classification, and research perspectives

Anna A. Prohorycheva¹, Alexander I. Budko¹, Olga M. Ignatova¹, Yulia I. Vecherskaya¹, Stanislav A. Fokin¹, Mariya A. Pakhomova², Andrey G. Vasiliev², Alexander P. Trashkov¹

¹ National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Traumatic brain injury represents one of the most complex biomedical challenges, affecting millions of people worldwide each year. Various experimental and theoretical models are used to understand the pathophysiology of traumatic brain injury and to develop effective therapeutic strategies. This review focuses on three main groups of models: theoretical (*in silico*), cellular (*in vitro*), and animal (*in vivo*). Theoretical models of traumatic brain injury are based on mathematical approaches and computer simulations to analyze mechanical brain injuries, edema processes, ischemia, and neuroinflammation. *In silico* approaches provide high precision and reproducibility but require proper validation with biological data. Cellular models include the cultivation of neurons, astrocytes, microglia, and brain organoids, which are subjected to mechanical or chemical factors that mimic traumatic brain injury. These systems allow researchers to study cellular and molecular mechanisms such as apoptosis, neuroinflammation, and regeneration. However, *in vitro* models are limited by the absence of a systemic response characteristic of an entire organism. Animal models are considered the "gold standard" for studying traumatic brain injury. These involve direct mechanical impacts on the brains of animals (e.g., mice, rats, pigs), enabling the reproduction of clinical aspects of trauma, including behavioral and pathophysiological changes. Despite their high physiological relevance, *in vivo* models face ethical limitations and challenges in extrapolating results to humans. This article provides an overview of modern approaches to traumatic brain injury modeling, including their classification, characteristics, advantages, and limitations. The data presented may serve as a foundation for developing more effective treatment and rehabilitation strategies for traumatic brain injury patients.

Keywords: traumatic brain injury; diffuse axonal injury; modelling; free-falling weight; blast injury; fluid percussion injury.

To cite this article

Prohorycheva AA, Budko AI, Ignatova OM, Vecherskaya Yul, Fokin SA, Pakhomova MA, Vasiliev AG, Trashkov AP. Models of traumatic brain injury: modern approaches, classification, and research perspectives. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2024;15(6):49–61. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15649-61>

ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — одна из ведущих причин смертности в мире. Она возникает в результате мощного удара по голове, резкого углового ускорения или воздействия взрывной волны [49]. Черепно-мозговая травма охватывает широкий спектр повреждений: от легких сотрясений до тяжелых травм головного мозга, и ее классифицируют по множеству параметров: от характера и степени тяжести до биомеханических особенностей и клинических проявлений. Сложность классификации ЧМТ обусловлена многообразием повреждений, включающих как первичные травмы, так и вторичные изменения, связанные с развитием патологических процессов в тканях головного мозга [1].

Человеческий мозг естественным образом защищен от легкой травмы окружающими мягкими и твердыми тканями. Менингеальные оболочки, спинномозговая жидкость, желудочки и цистерны головного мозга (ГМ) обладают эффектом снятия напряжения, который уменьшает смещение коры и защищает от разрыва вен. Несмотря на эту защиту, человеческий мозг может выдерживать лишь ограниченное количество прикладываемой силы, что делает его уязвимым для травм в результате серьезного воздействия [18]. Когда под действием внешних факторов происходит резкое движение головы, мозг соприкасается с черепом, это вызывает быструю деформацию нервной ткани [6, 47], что в конечном итоге приводит к сотрясению мозга.

Для диагностики ЧМТ, создания эффективных терапевтических мишеней, прогнозирования связанных с ней осложнений необходимо глубокое понимание клеточно-молекулярных взаимодействий, происходящих после травмы. Изучение данных процессов непосредственно на человеке может быть ограничено возрастом, наличием заболеваний, полом, приемом лекарственных препаратов, образом жизни, генетическими особенностями, а также доступностью биоматериала для исследования. К настоящему моменту было создано большое количество *in silico*, *in vitro* и *in vivo* моделей для изучения патогенеза ЧМТ. Модели на животных позволяют воспроизводить травматическое повреждение головного мозга различного вида, характера и степени тяжести, что дает большие возможности для исследования биомеханики травмы, а также морфологических, когнитивных нарушений и их методов коррекции. При изучении ЧМТ на животных возможно гистологическое исследование различных отделов ГМ, что позволяет увидеть клеточные взаимодействия в месте травмы и отсроченные вторичные повреждения, которые связаны с развитием нейровоспаления в тканях мозга.

В зависимости от типа механического воздействия, которое приводит к травме мозга, можно

выделить следующие варианты моделей, проводимых *in vivo*:

1. Ударно-ускорительная травма (Impact Acceleration Models):
 - a. модель контролируемого коркового повреждения (Controlled Cortical Impact — CCI) [12];
 - b. модель свободно падающего груза (Weight Drop Models) [33]:
 - 1b.1 Feeney;
 - 1b.2 Shohami;
 - 1b.3 Marmarou.
2. Модель взрывной травмы (Blast Models) [35].
3. Ротационная травма (Rotational Injury Models) [19]:
 - a. модель аксиального ускорения;
 - b. модель линейного ускорения;
 - c. модель углового ускорения;
 - d. модель линейного и углового ускорения.
4. Модель жидкостно-перкуSSIONной травмы (Fluid Percussion Injury, FPI) [14]:
 - a. срединная;
 - b. парасагиттальная;
 - c. латеральная.

1a. Модель контролируемого коркового повреждения

Эта модель ЧМТ воспроизводит очаговое повреждение тканей мозга. Впервые модель была разработана на хорьке, а затем была распространена на крыс, мышей, свиней и обезьян в качестве подопытных. Для этой модели необходимо провести процедуру краниотомии таким образом, чтобы поршень прокачивал над мозгом сжатый воздух [9]. Устройство, необходимое для нанесения травмы, состоит из пневматического цилиндра, обычно соединенного с помощью резьбовой системы длиной 4–5 см и диаметром 1 см с ударником. Данная система позволяет точно контролировать такие параметры, как время, скорость и глубина удара, что дает возможность воспроизводить ЧМТ различной степени тяжести. Интенсивность полученного повреждения зависит от скорости движения этого ударника и глубины возникшей деформации.

После механического воздействия можно наблюдать анатомические повреждения головного мозга, включая субдуральную гематому, субарахноидальное кровоизлияние, разрывы мозговых оболочек, а также ушибы коры, ствола мозга, шейного отдела спинного мозга и мозжечка [27]. Стоит отметить, что после воздействия травмирующего фактора изменяются внутричерепное и церебральное перфузионное давления. Другие исследования показали, что после контролируемого коркового воздействия также возможно диффузное аксональное повреждение (ДАП) на подкорковом уровне, мозжечке и среднем мозге [16].

Преимущества использования данной модели: позволяет эффективно контролировать механические параметры повреждения и оценивать ущерб, нанесенный мозгу;

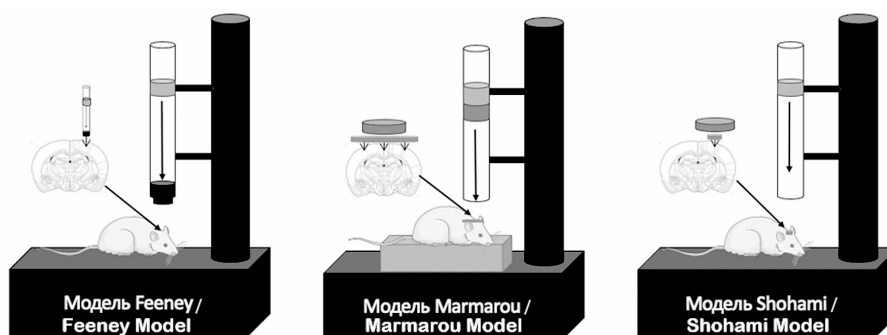


Рисунок. Схематическое изображение моделей черепно-мозговой травмы свободно падающего груза
Figure. Schematic portrayal of Traumatic Brain Injury free-falling load models

позволяет оценить последствия посттравматического отека мозга и увидеть, какую роль здесь играет гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) [22]; позволяет анализировать целостность ГЭБ после ЧМТ и исследовать различные фармакологические методы лечения, которые могут проводиться через ГЭБ; обеспечивает более низкий уровень смертности в этой модели, поскольку она не повреждает ствол мозга; позволяет установить, какие среднесрочные клеточные изменения происходят после ЧМТ как на молекулярном, так и на генетическом уровне [29]. Недостатки методики: инвазивность и неполное соответствие человеческой.

1b. Модель свободно падающего груза

Эта модель состоит в том, что на череп животного (с/без краниотомии) свободно падает груз. Тяжесть наносимых повреждений можно контролировать с помощью массы груза и высоты, с которой груз падает. Модель падения груза дешева и легко воспроизводима для моделирования очаговых и диффузных повреждений. Недостатки данной модели: скорость и отскок груза после падения [30]. Различными группами ученых были проведены модификации данной модели, в связи с этим выделяют модели Feeney, Shohami и Marmarou, схема которых приведена на рисунке.

1b.1. Модель свободно падающего груза Feeney

Травматическое устройство включает электрододержатель на стереотаксическом аппарате и опорную пластинку из нержавеющей стали. После удаления небольшого костного фрагмента пластинка упирается в твердую мозговую оболочку. Трубка из нержавеющей стали длиной 40 см направляет груз на пластинку. Груз опускается с помощью нити на нужную высоту, которую отслеживают через перфорации в трубке. Первичные повреждения включают кровоизлияния в белое вещество и некротическую полость, которая к 15-му дню заполняется фибробластоподобными элементами и макрофагами [13].

1b.2. Модель свободно падающего груза Shohami

Модель Shohami — эта модель используется для воспроизведения закрытой ЧМТ (зЧМТ) с помощью удара

падающим грузом по одной стороне черепа. Данная модель была впервые реализована на крысах в 1988 г. [40] и затем на мышах в 1996 г. [11].

Тяжесть травмы в этой модели зависит от массы груза и высоты падения. Таким образом, более тяжелые грузы и/или увеличение высоты падения после ипсилатерального ушиба коры мозга приводят к отеку, гибели клеток в месте ушиба, активации воспалительных клеток и нарушениям ГЭБ с течением времени. Модели с использованием более легкого груза и/или меньшей высоты падения демонстрируют травму мозга, похожую на сотрясение, двустороннюю потерю клеток, краткосрочный отек головного мозга и долгосрочные когнитивные нарушения. Как правило, травмы при падении легкого груза ассоциируются с диффузным повреждением, в то время как травмы при падении тяжелого груза вызывают очаговый ушиб.

Ключевая особенность данной модели — ее проводят под газовой анестезией, что позволяет сразу после травмы осуществлять неврологический осмотр, но также при стандартной форме воспроизведения могут быть игнорированы сложные эффекты, такие как нелинейное сопротивление воздуха или изменение гравитации.

1b.3. Модель свободно падающего груза Marmarou

Модель Marmarou наиболее часто используют для моделирования ДАП. Эта модель имитирует травмы, получаемые при падениях и автомобильных авариях. В эксперименте крысу помещают на поролон, и с заданной высоты на ее голову падает груз. Установка состоит из трубки и латунных гирь, которые падают на металлический шлем, прикрепленный к черепу крысы стоматологическим акрилом. Вес груза варьируется от 50 до 500 г, а высота падения — до 2 м [31]. Это вызывает диффузное повреждение нейронов и аксонов, значительное нейровоспаление и нарушение ГЭБ. Данную модель характеризуют простота использования, повторяемость и возможность моделирования ДАП [44]; отрицательные особенности — возможность повторных ударов и необходимость использования анестезии [15].

2. Модель взрывной травмы

Модель взрывной травмы изучает повреждения, вызванные взрывной волной. Эту модель часто применяют

для исследования травм, возникающих в военных конфликтах. Для имитации взрыва на животных в лабораторных условиях, как правило, используют взрывную систему с камерой, включающую цилиндрическую трубку, разделенную на два отсека: зону давления и зону испытания. Животных фиксируют внутри ударной трубы и их движение отслеживают с помощью высокоскоростной видеосъемки. При повышении давления в первой камере диафрагма разрывается, генерируя ударную волну, которая вызывает повреждение головы животного в зоне испытания [35]. При воспроизведении данной модели можно учитывать следующие параметры: давление разрыва, инцидентное статическое давление, время нарастания давления, продолжительность фазы сжатия, импульс фазы сжатия, отраженное давление, скорость ударной волны и скорость детонации [25].

Анатомо-морфологические особенности включают внутрипаренхиматозные кровоизлияния, образование каверн, воспаление, разрушение ГЗБ, отек мозга, нейродегенерацию, таупатию и аксональную дегенерацию.

Среди различных экспериментальных моделей взрывной травмы, существующих на сегодняшний день, наиболее широко используют модель повреждения мозга, вызванного баллистическим проникновением. Эта модель была разработана для имитации повреждений, вызванных попаданием снаряда или любого другого предмета в мозг [37].

У мышей, подвергшихся взрыву, наблюдали фосфорилированную таупатию, миелинизированную аксонопатию, микроваскулопатию, хроническое нейровоспаление [46] и нейродегенерацию при отсутствии макроскопического повреждения тканей или кровоизлияний. Воздействие взрыва вызывало стойкие гиппокамп-зависимые дефициты обучения и памяти, которые сохранялись в течение как минимум 1 мес. и коррелировали с нарушением аксональной проводимости и дефектной, зависимой от активности, долговременной потенцией синаптической передачи [17].

3. Ротационные модели

Многие случаи ЧМТ обусловлены быстрым ускорением тканей мозга без воздействия прямого удара, что наиболее характерно для дорожно-транспортных происшествий на высоких скоростях. Колебания мозга, возникающие внутри черепа, деформируют его и приводят к ДАП. Механизм включает в себя резкое ускорение и замедление, что приводит к воздействию сил сдвига в местах соединения серого и белого вещества ГМ, а также служит причиной растяжения аксонов, что вызывает повреждение их цитоскелета. ДАП обычно поражает участки белого вещества мозолистого тела и ствола мозга.

При воспроизведении моделей ДАП на животных разных видов важно помнить, что те же самые силы, применяемые к мозгу меньшего размера, будут вызывать меньшие деформации с меньшей степенью повреждения [32].

Соответственно, на животных параметры повреждений головного мозга должны быть увеличены по сравнению с его размером, для того чтобы воспроизвести в полной мере механическую нагрузку, характерную для ЧМТ у человека. Например, для индукции тех же параметров, ведущих к тяжелой форме ДАП у людей, для мозга бабуина, весом 140 г, ускорение должно быть увеличено на 500 % [36], для головного мозга свиньи, весом 90 г, — на 630 % [42]. Это условие масштабирования параметров травмы в соответствии с размером мозга создало дискуссии относительно валидации моделей вращательного ускорения головы у мелких животных, в первую очередь грызунов. Действительно, инерционные силы, необходимые для производства эквивалентных травм в мозге крыс, весом менее 2 г, по-видимому, недостижимы, при том что ускорения приближаются к 8000 % от необходимого для отражения тканевых повреждений мозга человека [20]. Тем не менее существуют модели, применимые для индукции аксонального повреждения у небольших лабораторных животных, с соответствующими клиническими и морфологическими изменениями.

При исследовании посмертных образцов пациентов с использованием сонометрических кристаллов, способных напрямую измерять движение мозга, было показано, что движение мозга зависело от направления, при этом осевое вращение вызывало максимальное смещение. Самые значительные смещения наблюдали в средней части мозга, тогда как нижние области, такие как мозжечок и ствол мозга, испытывали относительно меньшие пиковые смещения. Обнаружено также, что движение мозга положительно связано с пиковыми угловыми скоростями и отрицательно — с продолжительностью угловой скорости, что важно для оценки риска ЧМТ [2].

Ротационная модель ЧМТ, которая воспроизводит клинически значимые угловые ускорения, включает маятниковый рычаг с пневматическим приводом, вращающимся вокруг горизонтального вала, и закрепленное на нем удерживающее устройство для грызуна. Вращение головы осуществляется с помощью ударной пластины, передающей импульс от пневматического цилиндра. Данные о вращении и ускорении головы собираются с помощью инерциального измерительного блока, а результаты обрабатываются в программном обеспечении LabVIEW для определения углового ускорения [43].

Данная модель на крупных животных довольно эффективно воспроизводит патофизиологические механизмы, связанные с ДАП при ЧМТ у людей, но ограничением служит высокая стоимость животных, сложность контроля параметров вращения и вариабельность травм.

Модель CHIMERA

Была создана новая модель нейротравмы под названием CHIMERA (Closed-Head Impact Model of Engineered Rotational Acceleration), которая воспроизводит ЧМТ

у грызунов и служит репрезентативной для большинства случаев ЧМТ у человека [34]. Особенность данной модели — ее способность воспроизводить биомеханику и патофизиологические процессы, характерные для человеческой травмы, с учетом движения головы после удара. Этого достигают за счет применения ударов определенной энергии на закрытый череп животного, обеспечивая воспроизведение травмы, максимально приближенной к реальным клиническим условиям. В установке CHIMERA использован поршневой механизм, связанный с воздушным резервуаром, который через двухходовой электромагнитный клапан позволяет регулировать давление и скорость удара. Животное фиксируют в установке с использованием ремней-липучек, расположенных на пластинах для головы и тела, что обеспечивает стабильность тела при сохранении свободы движения головы. После активации системы поршень создает вертикальный удар по черепу животного, что вызывает линейное и угловое ускорение головы. Установка дополнена подстилкой для обеспечения комфорта животного и минимизации риска дополнительных повреждений при травме. Для контроля параметров травмы в установку интегрирован инерциальный измерительный блок, оснащенный акселерометрами и гироскопами, которые регистрируют данные о линейном и угловом ускорении головы.

Модель CHIMERA продемонстрировала свою эффективность в воспроизведении патологических изменений, характерных для ЧМТ у человека. Экспериментальные данные подтверждают, что при многократной ЧМТ, индуцированной с использованием данной модели, у животных наблюдают стойкие диффузные аксональные повреждения, воспалительные процессы в белом веществе, нарушения когнитивных функций, двигательные расстройства и повышенное фосфорилирование тау-протеина. Эти изменения делают модель CHIMERA подходящей для изучения хронической травматической энцефалопатии, возникающей у людей, подвергающихся повторяющимся ударам в области головы, например, в контактных видах спорта.

3. Модель жидкостной перкуSSIONной травмы: срединная, парасагиттальная, латеральная

Жидкостно-перкуSSIONная модель представляет собой одну из наиболее широко применяемых моделей прямого воздействия на головной мозг [46]. Она была признана достоверной для исследования морфологии, патофизиологии и фармакологии ЧМТ на многих видах животных. В этой модели травма наносится действием ударной силы пульсовой волны жидкости на неповрежденную твердую мозговую оболочку через трепанационный дефект.

Срединная жидкостно-перкуSSIONная модель ЧМТ — это специализированная модель, используемая для исследования травм головы, в которой ударное воздействие происходит через жидкость, но с акцентом на срединные структуры мозга. Ударное воздействие может быть применено через внешнюю поверхность черепа или

через жидкость непосредственно. Механическое воздействие оценивают с помощью датчиков давления или других инструментов, которые могут измерять силу и распространение ударной волны в жидкости и мозговых тканях.

Данная модель позволяет исследовать травмы, связанные с повреждением срединных или центральных областей мозга, такие как травмы ствола мозга или базальных ядер, обычно вызывает двусторонние кортикальные повреждения, связанные с прямым осевым движением нижнего отдела ствола [7]. Ее использование дает возможность изучать последствия травмы для когнитивных и двигательных функций, так как срединные структуры играют ключевую роль в интеграции сенсорной и моторной информации.

Воспроизведение **латеральной жидкостно-перкуSSIONной модели** осуществляют путем быстрой декомпрессии жидкости, которая наносит удар по мозгу через отверстие в области теменной доли черепа. Устройство для перкуSSION размещается на расстоянии 2–4 см от средней линии, чтобы воздействовать на латеральные корковые области и подкорковые структуры. Латеральная жидкостно-перкуSSIONная модель наносит в основном односторонний ушиб, редко с участием контралатеральной коры и ствола мозга.

Данная модель позволяет точно управлять параметрами травматического воздействия, но инвазивность метода и сложность установки может ограничивать ее использование [14].

Парасагиттальную жидкостно-перкуSSIONную модель ЧМТ используют для изучения травм головного мозга, где ударное воздействие сосредоточено на параллельных средней линии мозга областях [21]. Ударное воздействие направлено на области мозга, расположенные вдоль парасагиттальной плоскости, что позволяет моделировать травмы, затрагивающие переднюю часть коры, мозолистое тело и верхние участки подкорковых структур. Так же как и при других вариантах жидкостно-перкуSSIONной модели, животным предварительно проводят краниотомию, а затем ударное воздействие наносится через жидкость, создавая давление и механические волны, которые направляются к парасагиттальным областям мозга на расстоянии 1–3 см от средней линии черепа.

Жидкостно-перкуSSIONная модель ЧМТ по средней и боковой линиям вызывает схожие корковые нейровоспалительные реакции в остром периоде, что в исследованиях подтверждено повышением экспрессии мРНК на 7-й день после травмы, но в подострый период их большее увеличение отмечено при травме по средней линии [46].

МОДЕЛИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ *IN VITRO*

Модели ЧМТ *in vitro* используют для изучения клеточных и молекулярных механизмов повреждений мозга в контролируемых условиях. Эти модели помогают

исследовать биохимические, молекулярные и клеточные изменения, происходящие после травмы, без необходимости использования живых животных.

Далее представлены основные типы таких моделей.

1. Клеточные культуры. Использование клеточных линий или первичных культур нейронов и глиальных клеток позволяет исследовать, как травма влияет на отдельные клетки. В качестве моделей ЧМТ в клеточных культурах могут применяться:

- **механические повреждения.** Например, использование устройства, которое имитирует удар или сжатие для моделирования физической травмы клетки [28]. Так, примером может служить исследование на эндотелиальных клетках микрососудов мозга. В модели применены два ключевых воздействия: механическое растяжение и кислородно-глюкозная депривация. Растяжение клеток с использованием гибких мембран имитирует механическое повреждение, которое вызывает разрушение клеточных мембран и воспалительный ответ, а также повышает уровень LDH (лактатдегидрогеназы), указывая на клеточную гибель. Модель кислородно-глюкозной депривации (Oxygen and Glucose Deprivation, OGD) имитирует ишемию, нарушая нормальное кровоснабжение, что также вызывает воспаление и повреждение клеток. Комбинированное воздействие этих факторов приводит к наиболее выраженным повреждениям клеток, что подчеркивает их синергизм в патогенезе ЧМТ. Модели позволяют изучать молекулярные механизмы, такие как воспаление, изменения в клеточной мембране и барьерной функции, что помогает понять вторичные процессы, происходящие после травмы [39]. Другой пример механического повреждения в клеточных культурах — работа, проведенная на клеточной линии нейробластомы (SH-SY5Y). Модель ЧМТ создают с использованием механического повреждения клеток, что имитирует травму. Для этого на клетках SH-SY5Y выполняют царапание с применением стерильного пипеточного наконечника. Это повреждение клеток затем исследуют в различных условиях, включая обработку наночастицами церия, которые используют для изучения их воздействия на активность клеток и удаление активных форм кислорода. Измерения активных форм кислорода проводят с помощью флуоресценции, а также используют вестерн-блоттинг и полимеразную цепную реакцию для анализа молекулярных изменений, связанных с повреждением клеток [49];

- **химические модели:** применение токсичных веществ или нейротоксинов, чтобы вызвать клеточное повреждение и изучить их влияние, например, при обработке перекисью водорода [24].

2. Модели с использованием микрофлюидных устройств. Это современные устройства, которые позволяют создать микроокружение, моделирующее условия в мозге. В отличие от традиционных моделей *in vivo* и *in vitro*, микрофлюидные устройства дают возможность изолировать и анализировать отдельные нейронные

участки, что способствует более глубокому пониманию травм и эффективному тестированию терапевтических средств. Среди методов повреждения, использующих микрофлюидные устройства, можно выделить вакуумную аксотомию, физическое повреждение, химическое повреждение и лазерную аксотомию [41]. Например, вакуумная аспирация позволяет избирательно повреждать аксоны без воздействия на нейронные сомы, что дает возможность исследовать механизмы травмы на уровне аксонов и их восстановления. Такие методы дают возможность моделировать различные травмы с высокой воспроизводимостью, что делает их полезными для изучения нейробиологии повреждений и разработки новых методов лечения. Микрофлюидные устройства могут использоваться для создания моделируемых барьеров, таких как ГЭБ, и для изучения того, как различные вещества влияют на клетки мозга [3].

3. Модели на основе трехмерного роста клеток.

Эти модели создают трехмерные структуры из клеток, что позволяет имитировать более сложные аспекты тканевой архитектуры и взаимодействий [26]. У **церебральных органоидов** есть преимущества над моделями *in vivo*: они способны более точно моделировать человеческую физиологию на клеточном уровне, при этом избегая этических, технических и биологических сложностей, присущих живым животным. Церебральные органоиды, выращенные из стволовых клеток, могут имитировать различные аспекты развития мозга, включая нейрогенез, синаптическую активность и структуру, что позволяет исследовать механизмы заболеваний, такие как нейродегенеративные расстройства, инфекции, травмы, без необходимости использования животных. Они также дают возможность контролировать условия эксперимента и использовать человеческие клетки, что повышает клиническую релевантность. Кроме того, церебральные органоиды позволяют выполнять высокоскоростные скрининги и тестировать воздействие препаратов на более точных моделях человеческого мозга, чем традиционные модели животных, что ускоряет разработки и способствует уменьшению количества животных, используемых в научных исследованиях [23].

Недавно были разработаны химерные модели, в которых органоиды мозга трансплантируют в мозг животных (мышей или нечеловеческих приматов). Эти модели позволяют преодолеть ограничения *in vitro* подходов, такие как отсутствие сосудистой сети, и обеспечивают изучение патологий в контексте живого организма. Трансплантированные органоиды выживают, интегрируются с тканями хозяина и воспроизводят аспекты человеческой нейропатологии [8].

Модели *in vitro* предоставляют ценную информацию о молекулярных и клеточных изменениях при ЧМТ, позволяя исследователям более глубоко изучать механизмы повреждений и нейропластичности, снижают этические и практические проблемы, связанные с использованием животных в исследованиях, дают возможность тестировать потенциальные лекарства и разрабатывать новые терапевтические подходы [50].

МОДЕЛИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ *IN SILICO*

Модели *in silico* представляют собой важный инструмент для исследования ЧМТ, способствуя моделированию биомеханических, нейрональных и физиологических процессов, связанных с травмой, без использования животных или клеточных культур. Эти вычислительные подходы позволяют не только анализировать механические воздействия на ткани мозга, но и прогнозировать долгосрочные последствия травмы, что является важным аспектом для разработки новых методов лечения и терапии.

Одна из ключевых категорий *in silico* моделей — это биомеханические модели, которые сосредоточены на анализе физических воздействий на мозг, таких как удары, падения и аварии [48]. Эти модели используют данные компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, а также метод конечных элементов, чтобы оценить распределение нагрузки, деформацию и повреждение в мозговых тканях [45]. Биомеханические модели позволяют исследовать различные сценарии травм, такие как воздействие ускорения, сжатия и давления, и прогнозировать механическую реакцию черепа и мозга, включая возможные повреждения сосудов и мягких тканей. Эти подходы полезны для разработки защитного снаряжения, такого как шлемы, а также для исследования механизмов первичной травмы.

Важное направление — нейрональные *in silico* модели, которые воспроизводят активность нейронов и нейронных сетей в ответ на травму. Эти модели, основанные на математических уравнениях, таких как уравнения Ходжкина–Хаксли или модели Ижикевича, позволяют исследовать последствия травматического повреждения аксонов, дендритов и синапсов, а также эксайтотоксичность, которая приводит к нейрональной гибели. Нейрональные модели важны для понимания изменений в нейронных цепях после травмы, а также для прогнозирования функциональных нарушений и когнитивных последствий, таких как потеря памяти или двигательные расстройства [10].

Другая ключевая категория — гемодинамические *in silico* модели, которые исследуют изменения в кровообращении и внутричерепном давлении, происходящие после травмы. Эти модели позволяют анализировать, как нарушение кровоснабжения мозга может привести к вторичным повреждениям, таким как гипоксия или ишемия [5]. Так, в одном из исследований, где изучали влияние доксициклина на гиперпроницаемость ГЭБ с использованием молекулярного моделирования *in silico*, который предсказал высокую аффинность доксициклина к металлопротеиназе-9, ключевому ферменту, разрушающему ГЭБ при ЧМТ. *In silico* подход ускорил исследования, минимизировал эксперименты на животных и поддержал разработку новых терапий для защиты ГЭБ [38].

Кроме того, *in silico* модели могут быть использованы для прогнозирования долгосрочных исходов ЧМТ

с применением алгоритмов машинного обучения и искусственного интеллекта. Эти модели позволяют анализировать большие объемы данных о пациентах, включая информацию о травме, генетических факторах и образе жизни, чтобы предсказать индивидуальные исходы, такие как риск развития когнитивных и нейроповеденческих нарушений. *In silico* модели могут способствовать персонализации лечения и реабилитации, а также оптимизировать дизайн клинических испытаний, предоставляя информацию о наиболее эффективных терапевтических подходах.

В одном из исследований биомаркеры крови ЧМТ (GFAP, UCH-L1, S100B, NF-L, тау-протеин) интерпретируют через модели прогнозирования исходов. При этом использовали кинетические профили биомаркеров для оценки тяжести травмы и динамики восстановления, что может помочь предсказывать последствия ЧМТ. Учитывают индивидуальные факторы (почечная функция, объем крови, время забора проб) для персонализации диагностики и лечения. Модели повышают точность прогнозов, оптимизируя выбор времени взятия проб и оценку биомаркеров [4].

Преимущества *in silico* моделей заключаются в их способности анализировать сложные биологические и биомеханические процессы без необходимости проведения экспериментов на животных, что значительно снижает этические и финансовые затраты. Эти модели также обеспечивают гибкость, позволяя моделировать различные условия травмы и ее последствия. Важно отметить, что *in silico* подходы обладают высокой детализацией, что дает возможность получать информацию о процессах, которые трудно измерить в реальных экспериментах, и использовать их для прогнозирования исходов травм и разработки новых методов лечения.

Однако, несмотря на все преимущества, данные модели имеют и ограничения. Они зависят от точности входных данных, а их упрощение реальности может не учитывать всю сложность биологических процессов, происходящих в мозге. Кроме того, результаты *in silico* моделей требуют подтверждения в экспериментах, так как на данный момент они не могут полностью воспроизвести всю сложность биологических систем. Стоит также отметить, что индивидуальные особенности пациентов, такие как генетические вариации, могут быть трудно учтены в стандартных *in silico* моделях, что ограничивает их универсальность.

Данные модели служат важным и мощным инструментом для изучения ЧМТ. Их использование в сочетании с *in vitro* и *in vivo* подходами позволяет ускорить научный прогресс в области нейробиологии травм, разрабатывать новые методы лечения и прогнозировать исходы травм. В дальнейшем необходимо продолжать улучшать точность и универсальность *in silico* моделей, что откроет новые возможности для лечения и реабилитации пациентов, пострадавших от ЧМТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доклинические модели играют ключевую роль в исследовании механизмов травматического повреждения ГМ и понимании их развития после ЧМТ. Эти модели позволяют углубленно изучить патологические процессы и оценить влияние различных типов травм, таких как легкая, средняя и тяжелая, на мозг. Для разработки эффективных методов диагностики и лечения необходимо создать модели, отражающие клинически значимые типы травм и их последствия. Важно, чтобы модели были воспроизводимы и соответствовали клиническим результатам.

Кроме того, для успешного терапевтического вмешательства в доклинических моделях нужно учитывать несколько аспектов: разработать модели с клинической значимостью; обеспечить воспроизводимость одобренных моделей; идентифицировать специфические биомаркеры на доклиническом этапе и направить исследования на эти биомаркеры. Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы выяснить влияние возраста, пола и вида на результаты.

Каждый из существующих подходов моделирования ЧМТ играет важную роль в комплексном исследовании травматического повреждения ГМ. Эффективное сочетание моделей с использованием преимуществ каждой из них открывает новые возможности для разработки инновационных терапий и улучшения клинических исходов. Таким образом, дальнейшее развитие этих моделей

и их синергия служат ключевыми факторами для улучшения прогноза и лечения пациентов с ЧМТ, а также для продвижения фундаментальных исследований в этой области.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лихтерман Л.Б. Классификация черепно-мозговой травмы. Часть II. Современные принципы классификации ЧМТ // Судебная медицина. 2015. Т. 1, № 3. С. 37–48. EDN: YHMUBF
2. Alshareef A., Giudice S.J., Forman J., et al. Biomechanics of the human brain during dynamic rotation of the head // J Neurotrauma. 2020. Vol. 37, N 13. P. 1546–1555. doi: 10.1089/neu.2019.6847
3. Amirifar L., Shamloo A., Nasiri R., et al. Brain-on-a-chip: Recent advances in design and techniques for microfluidic models of the brain in health and disease // Biomaterials. 2022. Vol. 285. ID 121531. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121531
4. Azizi S., Hier D.B., Allen B., et al. A kinetic model for blood biomarker levels after mild traumatic brain injury // Front Neurol. 2021. Vol. 12. ID 668606. doi: 10.3389/fneur.2021.668606
5. Baird A., Oelsner L., Fisher C., et al. A multiscale computational model of angiogenesis after traumatic brain injury, investigating the role location plays in volumetric recovery // Math Biosci Eng. 2021. Vol. 18, N 4. P. 3227–3257. doi: 10.3934/mbe.2021161
6. Bayly P.V., Cohen T.S., Leister E.P., et al. Deformation of the human brain induced by mild acceleration // J Neurotrauma. 2005. Vol. 22, N 8. P. 845–856. doi: 10.1089/neu.2005.22.845
7. Beitchman J.A., Lifshitz J., Harris N.G., et al. Spatial distribution of neuropathology and neuroinflammation elucidate the biomechanics of fluid percussion injury // Neurotrauma Rep. 2021. Vol. 2, N 1. P. 59–75. doi: 10.1089/neur.2020.0046
8. Bellotti C., Samudyata S., Thams S., et al. Organoids and chimeras: the hopeful fusion transforming traumatic brain injury research // Acta Neuropathol Commun. 2024. Vol. 12, N 1. ID 141. doi: 10.1186/s40478-024-01845-5
9. Cernak I. Animal models of head trauma // NeuroRx. 2005. Vol. 2, N 3. P. 410–422. doi: 10.1602/neuroRx.2.3.410
10. Chapman D.P., Vicini S., Burns M.P., Evans R. Single neuron modeling identifies potassium channel modulation as potential target for repetitive head impacts // Neuroinformatics. 2023. Vol. 21, N 3. P. 501–516. doi: 10.1007/s12021-023-09633-7
11. Chen Y., Constantini S., Trembover V., et al. An experimental model of closed head injury in mice: pathophysiology, histopathology, and cognitive deficit // J Neurotrauma. 1996. Vol. 13, N 10. P. 557–568. doi: 10.1089/neu.1996.13.557
12. Donat C.K., Yanez Lopez M., Sastre M., et al. From biomechanics to pathology: predicting axonal injury from patterns of strain after traumatic brain injury // Brain. 2021. Vol. 144, N 1. P. 70–91. doi: 10.1093/brain/awaa336
13. Feeney D.M., Boyeson M.G., Linn R.T., et al. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat // Brain Res. 1981. Vol. 211, N 1. P. 67–77. doi: 10.1016/0006-8993(81)90067-6
14. Fitzgerald J., Houle S., Cotter C., et al. Lateral fluid percussion injury causes sex-specific deficits in anterograde but not retro-

- grade memory // *Front Behav Neurosci.* 2022. Vol. 16. ID 806598. doi: 10.3389/fnbeh.2022.806598
15. Galgano M., Russel T., McGillis S., et al. A review of traumatic brain injury animal models: are we lacking adequate models replicating chronic traumatic encephalopathy // *J Neurol Neurobiol.* 2015. Vol. 2, N 1. ID 2379–7150.117. doi: 10.16966/2379-7150.117
 16. Gennarelli T.A. Animate models of human head injury // *J Neurotrauma.* 1994. Vol. 11, N 4. P. 357–368. doi: 10.1089/neu.1994.11.357
 17. Goldstein L.E., Fisher A.M., Tagge C.A., et al. Chronic traumatic encephalopathy in blast-exposed military veterans and a blast neurotrauma mouse model // *Sci Transl Med.* 2012. Vol. 4, N 134. ID 134ra60–134ra60. doi: 10.1126/scitranslmed.3003716
 18. Greenwald R.M., Gwin J.T., Chu J.J., Crisco J.J. Head impact severity measures for evaluating mild traumatic brain injury risk exposure // *Neurosurgery.* 2008. Vol. 62, N 4. P. 789–798. doi: 10.1227/01.neu.0000318162.67472.ad
 19. Harris J.P., Mietus C.J., Browne K.D., et al. Neuronal somatic plasmalemmal permeability and dendritic beading caused by head rotational traumatic brain injury in pigs — an exploratory study // *Front Cell Neurosci.* 2023. Vol. 17. ID 1055455. doi: 10.3389/fncel.2023.1055455
 20. Johnson V.E., Meaney D.F., Cullen D.C., Smith D.H. Animal models of traumatic brain injury. В кн.: *Handbook of clinical neurology.* Vol. 127 / J. Grafman, A.M. Salazar, editors. Elsevier, 2015. P. 115–128. doi: 10.1016/B978-0-444-52892-6.00008-8
 21. Kayabaş M. Experimental traumatic brain injury models in rats: Experimental traumatic brain injury // *Rats.* 2023. Vol. 1, N 1. P. 15–19.
 22. Kiening K.L., van Landeghem F.K.H., Shreiber S., et al. Decreased hemispheric Aquaporin-4 is linked to evolving brain edema following controlled cortical impact injury in rats // *Neurosci Lett.* 2002. Vol. 324, N 2. P. 105–108. doi: 10.1016/S0304-3940(02)00180-5
 23. Kim J.-T., Song K., Han S.W., et al. Modeling of the brain-lung axis using organoids in traumatic brain injury: an updated review // *Cell Biosci.* 2024. Vol. 14, N 1. ID 83. doi: 10.1186/s13578-024-01252-2
 24. Kumaria A. *In vitro* models as a platform to investigate traumatic brain injury // *Altern Lab Anim.* 2017. Vol. 45, N 4. P. 201–211. doi: 10.1177/026119291704500405
 25. Langenderfer M., Williams K., Douglas A., et al. An evaluation of measured and predicted air blast parameters from partially confined blast waves // *Shock Waves.* 2021. Vol. 31. P. 175–192. doi: 10.1007/s00193-021-00993-0
 26. Liaudanskaya V., Fiore N.J., Zhang Y., et al. Mitochondria dysregulation contributes to secondary neurodegeneration progression post-contusion injury in human 3D *in vitro* triculture brain tissue model // *Cell Death Dis.* 2023. Vol. 14, N 8. ID 496. doi: 10.1038/s41419-023-05980-0
 27. Lighthall J.W. Controlled cortical impact: a new experimental brain injury model // *J Neurotrauma.* 1988. Vol. 5, N 1. P. 1–15. doi: 10.1089/neu.1988.5.1
 28. Liu N., Li Y., Jiang Y., et al. Establishment and application of a novel *in vitro* model of microglial activation in traumatic brain injury // *J Neuroscience.* 2023. Vol. 43, N 2. P. 319–332. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1539-22.2022
 29. Long Y., Zou L., Liu H., et al. Altered expression of randomly selected genes in mouse hippocampus after traumatic brain injury // *J Neurosci Res.* 2003. Vol. 71, N 5. P. 710–720. doi: 10.1002/jnr.10524
 30. Ma X., Aravind A., Pfister B.J., et al. Animal models of traumatic brain injury and assessment of injury severity // *Mol Neurobiol.* 2019. Vol. 56. P. 5332–5345. doi: 10.1007/s12035-018-1454-5
 31. Marmarou A., Abd-Elfattah Foda A., van den Brink W., et al. A new model of diffuse brain injury in rats: Part I: Pathophysiology and biomechanics // *J Neurosurg.* 1994. Vol. 80, N 2. P. 291–300. doi: 10.3171/jns.1994.80.2.0291
 32. McAteer K.M., Turner R.J., Corrigan F. Animal models of chronic traumatic encephalopathy // *Concussion.* 2017. Vol. 2, N 2. ID CNC32. doi: 10.2217/cnc-2016-0031
 33. Morales D.M., Marklund N., Lebold D., et al. Experimental models of traumatic brain injury: do we really need to build a better mousetrap? // *Neuroscience.* 2005. Vol. 136, N 4. P. 971–989. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.08.030
 34. Namjoshi D.R., Good C., Cheng W.H., et al. Towards clinical management of traumatic brain injury: a review of models and mechanisms from a biomechanical perspective // *Dis Models Mech.* 2013. Vol. 6, N 6. P. 1325–1338. doi: 10.1242/dmm.011320
 35. Navarro V.M., Boehme N., Wasserman E.A., Harper M.M. Enhanced attention in rats following blast-induced traumatic brain injury // *Heliyon.* 2024. Vol. 10, N 4. ID e25661. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25661
 36. Ommaya A.K., Yarnell P., Hirsch A.E., Harris E.H. Scaling of experimental data on cerebral concussion in sub-human primates to concussion threshold for man. В кн.: *11th Stapp Car Crash Conference.* Vol. 6. 1967. doi: 10.4271/670906
 37. Risling M., Davidsson J. Experimental animal models for studies on the mechanisms of blast-induced neurotrauma // *Front Neurol.* 2012. Vol. 3. ID 30. doi: 10.3389/fneur.2012.00030
 38. Robinson B.D., Isbell C.L., Melge A.R., et al. Doxycycline prevents blood–brain barrier dysfunction and microvascular hyperpermeability after traumatic brain injury // *Sci Rep.* 2022. Vol. 12, N 1. ID 5415. doi: 10.1038/s41598-022-09394-4
 39. Salvador E., Burek M., Förster C.Y. Stretch and/or oxygen glucose deprivation (OGD) in an *in vitro* traumatic brain injury (TBI) model induces calcium alteration and inflammatory cascade // *Front Cell Neurosci.* 2015. Vol. 9. ID 323. doi: 10.3389/fncel.2015.00323
 40. Shapira Y., Shohami E., Sidi A., et al. Experimental closed head injury in rats: mechanical, pathophysiologic, and neurologic properties // *Crit Care Med.* 1988. Vol. 16, N 3. P. 258–265. doi: 10.1097/00003246-198803000-00010
 41. Shrirao A.B., Kung F.H., Omelchenko A., et al. Microfluidic platforms for the study of neuronal injury *in vitro* // *Biotechnol Bioeng.* 2018. Vol. 115, N 4. P. 815–830. doi: 10.1002/bit.26519
 42. Smith D.H., Chen X.-H., Xu B.-N., et al. Characterization of diffuse axonal pathology and selective hippocampal damage following inertial brain trauma in the pig // *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997. Vol. 56, N 7. P. 822–834. doi: 10.1097/00005072-199756070-00009
 43. Umfress A., Chakraborti A., Sudarsana Devi S.P., et al. Cdk5 mediates rotational force-induced brain injury // *Sci Rep.* 2023. Vol. 13, N 1. ID 3394. doi: 10.1038/s41598-023-29322-4
 44. Viano D.C., Hamberger A., Bolouri H., Säljö A. Evaluation of three animal models for concussion and serious brain injury // *Ann Biomed Eng.* 2012. Vol. 40. P. 213–226. doi: 10.1007/s10439-011-0386-2
 45. Wang S., Eckstein K.N., Guertler C.A., et al. Post-mortem changes of anisotropic mechanical properties in the porcine brain assessed by MR elastography // *Brain Multiphys.* 2024. Vol. 6. ID 100091. doi: 10.1016/j.brain.2024.100091

46. Witcher K.G., Dziadis J.E., Bray C.E., et al. Comparison between midline and lateral fluid percussion injury in mice reveals prolonged but divergent cortical neuroinflammation // *Brain Res.* 2020. Vol. 1746. ID 146987. doi: 10.1016/j.brainres.2020.146987
47. Wojnarowicz M.W., Fisher A.M., Minaeva O., Goldstein L.E. Considerations for experimental animal models of concussion, traumatic brain injury, and chronic traumatic encephalopathy — these matters matter // *Front Neurol.* 2017. Vol. 8. ID 240. doi: 10.3389/fneur.2017.00240
48. Wu T., Rifkin J.A., Rayfield A., et al. An interdisciplinary computational model for predicting traumatic brain injury: Linking bio-

- mechanics and functional neural networks // *NeuroImage.* 2022. Vol. 251. ID 119002. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119002
49. Youn D.H., Jung H., Tran N.M., et al. The therapeutic role of nanoparticle shape in traumatic brain injury: an *in vitro* comparative study // *J Korean Neurosurg Soc.* 2022. Vol. 65, N 2. P. 196–203. doi: 10.3340/jkns.2021.0185
50. Zhao Q., Zhang J., Li H., et al. Models of traumatic brain injury—highlights and drawbacks // *Front Neurol.* 2023. Vol. 14. ID 1151660. doi: 10.3389/fneur.2023.1151660

REFERENCE

1. Lichterman L.B. Classification of cranial trauma. *Russian journal of forensic medicine.* 2015;1(3):37–48. EDN: YHMUBF
2. Alshareef A, Giudice S.J., Forman J, et al. Biomechanics of the human brain during dynamic rotation of the head. *J Neurotrauma.* 2020;37(13):1546–1555. doi: 10.1089/neu.2019.6847
3. Amirifar L, Shamloo A, Nasiri R, et al. Brain-on-a-chip: Recent advances in design and techniques for microfluidic models of the brain in health and disease. *Biomaterials.* 2022;285:121531. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121531
4. Azizi S, Hier DB, Allen B, et al. A kinetic model for blood biomarker levels after mild traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2021;12:668606. doi: 10.3389/fneur.2021.668606
5. Baird A, Oelsner L, Fisher C, et al. A multiscale computational model of angiogenesis after traumatic brain injury, investigating the role location plays in volumetric recovery. *Math Biosci Eng.* 2021;18(4):3227–3257. doi: 10.3934/mbe.2021161
6. Bayly PV, Cohen TS, Leister EP, et al. Deformation of the human brain induced by mild acceleration. *J Neurotrauma.* 2005;22(8):845–856. doi: 10.1089/neu.2005.22.845
7. Beitchman JA, Lifshitz J, Harris NG, et al. Spatial distribution of neuropathology and neuroinflammation elucidate the biomechanics of fluid percussion injury. *Neurotrauma Rep.* 2021;2(1):59–75. doi: 10.1089/neur.2020.0046
8. Bellotti C, Samudiyata S, Thams S, et al. Organoids and chimeras: the hopeful fusion transforming traumatic brain injury research. *Acta Neuropathol Commun.* 2024;12(1):141. doi: 10.1186/s40478-024-01845-5
9. Cernak I. Animal models of head trauma. *NeuroRx.* 2005;2(3):410–422. doi: 10.1602/neurorx.2.3.410
10. Chapman DP, Vicini S, Burns MP, Evans R. Single neuron modeling identifies potassium channel modulation as potential target for repetitive head impacts. *Neuroinformatics.* 2023;21(3):501–516. doi: 10.1007/s12021-023-09633-7
11. Chen Y, Constantini S, Trembover V, et al. An experimental model of closed head injury in mice: pathophysiology, histopathology, and cognitive deficit. *J Neurotrauma.* 1996;13(10):557–568. doi: 10.1089/neu.1996.13.557
12. Donat CK, Yanez Lopez M, Sastre M, et al. From biomechanics to pathology: predicting axonal injury from patterns of strain after traumatic brain injury. *Brain.* 2021;144(1):70–91. doi: 10.1093/brain/awaa336
13. Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, et al. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat. *Brain Res.* 1981;211(1):67–77. doi: 10.1016/0006-8993(81)90067-6
14. Fitzgerald J, Houle S, Cotter C, et al. Lateral fluid percussion injury causes sex-specific deficits in anterograde but not retrograde memory. *Front Behav Neurosci.* 2022;16:806598. doi: 10.3389/fnbeh.2022.806598
15. Galgano M, Russel T, McGillis S, et al. A review of traumatic brain injury animal models: are we lacking adequate models replicating chronic traumatic encephalopathy. *J Neurol Neurobiol.* 2015;2(1):2379–7150.117. doi: 10.16966/2379-7150.117
16. Gennarelli T.A. Animate models of human head injury. *J Neurotrauma.* 1994;11(4):357–368. doi: 10.1089/neu.1994.11.357
17. Goldstein LE, Fisher AM, Tagge CA, et al. Chronic traumatic encephalopathy in blast-exposed military veterans and a blast neurotrauma mouse model. *Sci Transl Med.* 2012;4(134):134ra60–134ra60. doi: 10.1126/scitranslmed.3003716
18. Greenwald RM, Gwin JT, Chu JJ, Crisco JJ. Head impact severity measures for evaluating mild traumatic brain injury risk exposure. *Neurosurgery.* 2008;62(4):789–798. doi: 10.1227/01.neu.0000318162.67472.ad
19. Harris JP, Mietus CJ, Browne KD, et al. Neuronal somatic plasmalemmal permeability and dendritic beading caused by head rotational traumatic brain injury in pigs — an exploratory study. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1055455. doi: 10.3389/fncel.2023.1055455
20. Johnson VE, Meaney DF, Cullen DC, Smith DH. Animal models of traumatic brain injury. In: Grafman J, Salazar AM, editors. *Handbook of clinical neurology.* Vol. 127. Elsevier, 2015. P. 115–128. doi: 10.1016/B978-0-444-52892-6.00008-8
21. Kayabaş M. Experimental traumatic brain injury models in rats: Experimental traumatic brain injury. *Rats.* 2023;1(1):15–19.
22. Kiening KL, van Landeghem FKH, Shreiber S, et al. Decreased hemispheric Aquaporin-4 is linked to evolving brain edema following controlled cortical impact injury in rats. *Neurosci Lett.* 2002;324(20):105–108. doi: 10.1016/S0304-3940(02)00180-5
23. Kim J-T, Song K, Han SW, et al. Modeling of the brain-lung axis using organoids in traumatic brain injury: an updated review. *Cell Biosci.* 2024;14(1):83. doi: 10.1186/s13578-024-01252-2
24. Kumaria A. *In vitro* models as a platform to investigate traumatic brain injury. *Altern Lab Anim.* 2017;45(4):201–211. doi: 10.1177/026119291704500405
25. Langenderfer M, Williams K, Douglas A, et al. An evaluation of measured and predicted air blast parameters from partially confined blast waves. *Shock Waves.* 2021;31:175–192. doi: 10.1007/s00193-021-00993-0
26. Liaudanskaya V, Fiore NJ, Zhang Y, et al. Mitochondria dysregulation contributes to secondary neurodegeneration progression post-

- contusion injury in human 3D *in vitro* triculture brain tissue model. *Cell Death Dis.* 2023;14(8):496. doi: 10.1038/s41419-023-05980-0
27. Lighthall JW. Controlled cortical impact: a new experimental brain injury model. *J Neurotrauma.* 1988;5(1):1–15. doi: 10.1089/neu.1988.5.1
28. Liu N, Li Y, Jiang Y, et al. Establishment and application of a novel *in vitro* model of microglial activation in traumatic brain injury. *J Neuroscience.* 2023;43(2):319–332. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1539-22.2022
29. Long Y, Zou L, Liu H, et al. Altered expression of randomly selected genes in mouse hippocampus after traumatic brain injury. *J Neurosci Res.* 2003;71(5):710–720. doi: 10.1002/jnr.10524
30. Ma X, Aravind A, Pfister BJ, et al. Animal models of traumatic brain injury and assessment of injury severity. *Mol Neurobiol.* 2019;56:5332–5345. doi: 10.1007/s12035-018-1454-5
31. Marmarou A, Abd-Elfattah Foda A, van den Brink W, et al. A new model of diffuse brain injury in rats: Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg.* 1994;80(2):291–300. doi: 10.3171/jns.1994.80.2.0291
32. McAteer KM, Turner RJ, Corrigan F. Animal models of chronic traumatic encephalopathy. *Concussion.* 2017;2(2):CNC32. doi: 10.2217/cnc-2016-0031
33. Morales DM, Marklund N, Lebold D, et al. Experimental models of traumatic brain injury: do we really need to build a better mousetrap? *Neuroscience.* 2005;136(4):971–989. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.08.030
34. Namjoshi DR, Good C, Cheng WH, et al. Towards clinical management of traumatic brain injury: a review of models and mechanisms from a biomechanical perspective. *Dis Models Mech.* 2013;6(6):1325–1338. doi: 10.1242/dmm.011320
35. Navarro VM, Boehme N, Wasserman EA, Harper MM. Enhanced attention in rats following blast-induced traumatic brain injury. *Heliyon.* 2024;10(4):e25661. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25661
36. Ommaya AK, Yarnell P, Hirsch AE, Harris EH. Scaling of experimental data on cerebral concussion in sub-human primates to concussion threshold for man. In: *11th Stapp Car Crash Conference.* Vol. 6. 1967. doi: 10.4271/670906
37. Risling M, Davidsson J. Experimental animal models for studies on the mechanisms of blast-induced neurotrauma. *Front Neurol.* 2012;3:30. doi: 10.3389/fneur.2012.00030
38. Robinson BD, Isbell CL, Melge AR, et al. Doxycycline prevents blood–brain barrier dysfunction and microvascular hyperpermeability after traumatic brain injury. *Sci Rep.* 2022;12(1):5415. doi: 10.1038/s41598-022-09394-4
39. Salvador E, Burek M, Förster CY. Stretch and/or oxygen glucose deprivation (OGD) in an *in vitro* traumatic brain injury (TBI) model induces calcium alteration and inflammatory cascade. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:323. doi: 10.3389/fncel.2015.00323
40. Shapira Y, Shohami E, Sidi A, et al. Experimental closed head injury in rats: mechanical, pathophysiologic, and neurologic properties. *Crit Care Med.* 1988;16(3):258–265. doi: 10.1097/00003246-198803000-00010
41. Shrirao AB, Kung FH, Omelchenko A, et al. Microfluidic platforms for the study of neuronal injury *in vitro*. *Biotechnol Bioeng.* 2018;115(4):815–830. doi: 10.1002/bit.26519
42. Smith DH, Chen X-H, Xu B-N, et al. Characterization of diffuse axonal pathology and selective hippocampal damage following inertial brain trauma in the pig. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997;56(7):822–834. doi: 10.1097/00005072-199756070-00009
43. Umfress A, Chakraborti A, Sudarsana Devi SP, et al. Cdk5 mediates rotational force-induced brain injury. *Sci Rep.* 2023;13(1):3394. doi: 10.1038/s41598-023-29322-4
44. Viano DC, Hamberger A, Bolouri H, Säljö A. Evaluation of three animal models for concussion and serious brain injury. *Ann Biomed Eng.* 2012;40:213–226. doi: 10.1007/s10439-011-0386-2
45. Wang S, Eckstein KN, Guertler CA, et al. Post-mortem changes of anisotropic mechanical properties in the porcine brain assessed by MR elastography. *Brain Multiphys.* 2024;6:100091. doi: 10.1016/j.brain.2024.100091
46. Witcher KG, Dziadis JE, Bray CE, et al. Comparison between midline and lateral fluid percussion injury in mice reveals prolonged but divergent cortical neuroinflammation. *Brain Res.* 2020;1746:146987. doi: 10.1016/j.brainres.2020.146987
47. Wojnarowicz MW, Fisher AM, Minaeva O, Goldstein LE. Considerations for experimental animal models of concussion, traumatic brain injury, and chronic traumatic encephalopathy — these matters matter. *Front Neurol.* 2017;8:240. doi: 10.3389/fneur.2017.00240
48. Wu T, Rifkin JA, Rayfield A, et al. An interdisciplinary computational model for predicting traumatic brain injury: Linking biomechanics and functional neural networks. *NeuroImage.* 2022;251:119002. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119002
49. Youn DH, Jung H, Tran NM, et al. The therapeutic role of nanoparticle shape in traumatic brain injury: an *in vitro* comparative study. *J Korean Neurosurg Soc.* 2022;65(2):196–203. doi: 10.3340/jkns.2021.0185
50. Zhao Q, Zhang J, Li H, et al. Models of traumatic brain injury-highlights and drawbacks. *Front Neurol.* 2023;14:1151660. doi: 10.3389/fneur.2023.1151660

ОБ АВТОРАХ

***Анна Алексеевна Прохорычева**, аспирант, НИЦ «Курчатовский институт»; адрес: Россия, 123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1; ORCID: 0009-0001-5226-0803; eLibrary SPIN: 5543-4462; e-mail: Prokhorycheva_AA@nrcki.ru

Александр Игоревич Будько, аспирант, НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0009-0007-3354-1646; eLibrary SPIN: 2623-4530; e-mail: Budko_AI@nrcki.ru

AUTHORS' INFO

***Anna A. Prokhorycheva**, Postgraduate Student, NRC "Kurchatov Institute"; address: 1 Akademika Kurchatova square, Moscow, 123182, Russia; ORCID: 0009-0001-5226-0803; eLibrary SPIN: 5543-4462; e-mail: Prokhorycheva_AA@nrcki.ru

Alexander I. Budko, Postgraduate Student, NRC "Kurchatov Institute"; ORCID: 0009-0007-3354-1646; eLibrary SPIN: 2623-4530; e-mail: Budko_AI@nrcki.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Ольга Михайловна Игнатова, лаборант-исследователь, НИЦ "Курчатовский институт", Москва, Россия; ORCID: 0000-0003-2763-3935; eLibrary SPIN: 9352-3233; e-mail: Ignatova_OM@nrcki.ru

Юлия Ивановна Вечерская, аспирант, НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0009-0000-2489-4588; e-mail: Vecherskaya_YI@nrcki.ru

Станислав Александрович Фокин, канд. мед. наук, руководитель Курчатовского комплекса медицинской приматологии НИЦ «Курчатовский институт», Сочи, Россия; e-mail: Fokin_SA@nrcki.ru

Мария Александровна Пахомова, ст. научн. сотрудник, Научно-исследовательский центр, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-4570-8056; eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: mariya.pahomova@mail.ru

Андрей Глебович Васильев, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой паталогической физиологии с курсом иммунологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Александр Петрович Трашков, канд. мед. наук, доцент, НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-3441-0388; eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: Trashkov_AP@nrcki.ru

AUTHORS' INFO

Olga M. Ignatova, Research Laboratory Asistant, NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russia; ORCID: 0000-0003-2763-3935; eLibrary SPIN: 9352-3233; e-mail: Ignatova_OM@nrcki.ru

Yulia I. Vecherskaya, PhD student, NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russia; ORCID: 0009-0000-2489-4588; e-mail: Vecherskaya_YI@nrcki.ru

Stanislav A. Fokin, MD, PhD, Director of the Kurchatov Complex of Medical Primatology, NRC "Kurchatov Institute", Sochi, Russia; e-mail: Fokin_SA@nrcki.ru

Mariya A. Pahomova, Senior Research Associate, Research Center, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-4570-8056; eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: mariya.pahomova@mail.ru

Andrey G. Vasiliev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a Course in Immunology, Saint Petersburg State Pediatric University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Alexander P. Trashkov, MD, PhD, Associate Professor, NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-3441-0388; eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: Trashkov_AP@nrcki.ru