

МОЖЛИВОСТІ ТА ОБМЕЖЕННЯ МОДЕЛЕЙ ВИБУХОВОЇ ЛЕГКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Боцьва Тетяна Олександрівна

ORCID ID: 0000-0003-0702-8893

Медичний парк «Стійкість», Дніпро, Україна

Боцьва Наталія Павлівна

ORCID ID: 0000-0002-4126-5510

канд. біол. наук

Медичний парк «Стійкість», Дніпро, Україна

Вступ.

Значна поширеність легкої черепно-мозкової травми (лЧМТ), спричиненої вибухом, під час конфліктів в Іраку та Афганістані спонукала до більш ретельного вивчення біомедичних ефектів вибухової хвилі в надії покращити захист військових, розробити якісніші критерії діагностики та можливі напрямки фармакотерапії вибухової нейротравми, але незважаючи на значну кількість експериментальних досліджень протягом останніх десятиліть, біофізичні та біохімічні механізми вибухової лЧМТ все ще залишаються неясними [1-4]. Прогрес у їх вивченні ускладнюється низкою методологічних обмежень, серед яких очевидна неможливість експериментів з контрольованою вибуховою речовиною на людях, відсутність надійних сенсорів динамічних параметрів вибуху [4], складність виявлення незначних змін у мозку людини після лЧМТ сучасними методами клінічної візуалізації [5]. З огляду на це, все частіше зв'язок між фізичними факторами вибуху та біологічними реакціями клітин мозку досліджують за допомогою тваринних і обчислювальних моделей [2,4,6,7]. Моделювання ЧМТ є справді багатовимірною проблемою через складність та мінливість сценаріїв вибуху, неоднорідність та анізотропію біологічних середовищ поширення вибухової хвилі, а також значну кількість різнорівневих клітинних механізмів, залучених до первинних та вторинних реакцій мозку на травму. У роботі за даними літератури розглянуті основні можливості та обмеження застосування тваринних та обчислювальних моделей при вивченні механізмів вибухової лЧМТ.

Дослідження механізмів впливу вибуху на тваринних моделях.

Тваринні моделі (миші, щури, свині або примати) є безцінним інструментом досліджень лЧМТ, оскільки надають можливість вивчати конкретні стани вибухової травми з контролем, якого важко досягти у дослідженнях на людях [4].

Щури та миші широко використовуються через економічну ефективність, можливість їх лікування та кількість стандартизованих нейроповедінкових показників, миші мають додаткову перевагу генетично модифікованих особин, які можна використовувати для вивчення ролі конкретних генів у патології, пов'язаній з вибухом [4]. Використовуючи різні моделі вибухової лЧМТ на гризунах, дослідники отримали значну кількість даних про поведінкові, морфологічні, клітинні та молекулярні патологічні зміни при лЧМТ, зокрема експериментальні докази запалення, метаболічної дисфункції, аксональних та судинних змін, а також пошкодження та/або втрати нейронів і гліальних клітин у гострій та підгострій фазі

нейротравми, що вплинуло на розробку діагностичних і прогностичних біомаркерів та перспективних фармакологічних втручань [8]. Проте, чи є знахідки на тваринах репрезентативними для реальних наслідків впливу вибуху на людей, наразі залишається дискусійним [9].

Найпоширенішим лабораторним обладнанням для імітації вибуху є ударні трубки, які дозволяють змінювати та контролювати піковий надлишковий тиск вибухової хвилі та відтворювати профілі вибуху [1,4]. Ударні трубки та дрібних тварин обирають для вивчення лЧМТ з міркувань вартості, логістики та безпеки [8]. На жаль, суттєва неоднорідність експериментів з ударною трубкою ускладнює сукупну оцінку досліджень вибухових лЧМТ: варіабельність профілів тиску, положення тварини (всередині або зовні трубки, анфас або у профіль до вибуху тощо), обмеження для мінімізації третинної травми мозку та відстань від діафрагми можуть значно змінити тип та/або тяжкість травми [4]. Наприклад, розміщення тварин всередині ударної трубки піддає їх впливу первинної вибухової хвилі, тоді як розміщення тварин назовні або в кінці трубки піддає їх впливу лише кінетичних сил (тобто вторинних факторів вибуху), проте багато дослідників вивчали вплив кінетичних сил, але помилково інтерпретували дані як первинний ефект вибуху [8]. Обмеженням вибухових трубок є також неможливість з їх допомогою імітувати реальні сценарії вибухів у приміщеннях чи за наявності транспортних засобів або інших перешкод, які спотворюють середовище вибуху.

Серйозну проблему для моделювання індукованої вибухом лЧМТ становить специфічне для цього виду нейротравми розташування підтвердженої за гістопатологічними дослідженнями на людях астрогліальної патології в глибині кортикальних борозен, оскільки вивчення механізму цієї патології вимагає використання гіренцефалічних видів тварин (наприклад, приматів або свиней, які мають звивини в корі) на відміну від лісенцефалічних видів (гризунів, які мають гладку поверхню мозку) через різні наслідки вибуху [8]. Використання свиней як модельних тварин було успішним для спостереження впливу вибуху на реактивність судин та внутрішньочерепний тиск, але мало також певні застереження, оскільки через розмір і форму голови, а також товщину та еластичність черепа біомеханічна реакція людини на вибух значно відрізняється від тваринних моделей, окрім того мозок людини більш вразливий до вибуху, ніж у будь-яких інших ссавців, включаючи гризунів і свиней, через різницю маси захисних тканин (волосся та черепа) відносно маси мозку, та відмінності в акустичному опорі тканин [8]. Використання свиней у дослідженні вибухової лЧМТ створює також деякі унікальні проблеми, такі як утримання та підготовка тварин до експозиції вибухом, проведення експозиції справжніми вибуховими речовинами та догляд за тваринами після травм, особливо довготривалий. При цьому для свиней (навіть мініатюрних) більшість з існуючих вибухових установок є невідповідними, оскільки вони занадто малі, щоб дозволити розміщення тварини всередині трубки, але у більшості реальних випадків вибух вражає все тіло, а не лише голову, і енергія від вибухових хвиль може доходити до мозку від інших частин тіла [8].

Найскладнішим питанням при використанні тваринних моделей залишається відсутність відповідних законів масштабування для застосування результатів досліджень на тваринах до порогових значень та наслідків вибухової лЧМТ людини (закон масштабування в цьому контексті – це математична трансформація даних, яка має зробити результати експерименту застосовними до людей) [1]. Очевидно, що людське тіло, голова та мозок не схожі за розміром або формою на анатомію досліджуваних тварин, тому необхідно застосовувати різні методи масштабування

первинних ефектів вибуху, причому для різних механізмів вибухової лЧМТ можуть бути запропоновані різні підходи. Наприклад, при аналізі ушкоджень тканин мозку після вибуху через дуже значні прискорення може бути застосовано правило масштабування на основі маси мозку або маси мозку та товщини черепа, тоді як при аналізі торакальних механізмів лЧМТ – правило масштабування на основі маси тіла, хоча геометричні та фізіологічні параметри при цьому додатково ускладнюють інтерпретацію даних [1,4]. Проте на жаль, ще немає єдиної думки дослідників щодо найбільш адекватного механізму масштабування і, як наслідок, немає емпіричних доказів, за допомогою яких можна було б визначити мінімальні пороги інтенсивності вибуху, достатні для пошкодження людського мозку [8,9].

Обчислювальні моделі вибухової травми голови.

Сучасні математичні та обчислювальні методи дозволяють дослідникам усунути етичні, матеріально-технічні та фінансові перепони, пов'язані з отриманням реальної вибухової хвилі та вивченням її впливу на тваринних моделях.

Комп'ютерні моделі вибухової хвилі та мозку/тіла є перспективними для аналізу біологічних наслідків впливу різних параметрів вибуху. Проте це нетривіальне завдання, оскільки створення реалістичних обчислювальних моделей ґрунтується на глибокому розумінні обставин вибуху, фізики вибухової хвилі, анатомії, методів обчислювального моделювання, а також результатів гострої та віддаленої нейротравми. Більшість параметрів моделей є неперервними та взаємозалежними, тому значущий прогрес у цій сфері відносно повільний [4]. Частина даних для обчислювальних експериментів може бути отримана на «біофідельних» (біодостовірних, з точним моделюванням біологічної системи) моделях – небіологічних сурогатних моделях людини з розміщеними на грудях і голові датчиками для вимірювання у відповідь на вибух таких біомеханічних параметрів, як переміщення, швидкість і тиск [4]. Розвиток сенсорних технологій дозволяє використовувати у комп'ютерних моделях дані з датчиків ударної хвилі та акселерометрів, вбудованих у засоби індивідуального захисту військових саперів, що забезпечує об'єктивність вимірювань та розширює можливості досліджень механізмів вибухових впливів [3]. Разом з цим відзначається, що обчислювальні моделі з реконструкції фактичного впливу вибуху на людину можуть стати більш корисними при застосуванні сукупності даних з датчиків, які були встановлені на шоломах військовослужбовців США і застосовувалися принаймні з 2009 року, тому має бути доступним певний набір даних для порівняння параметрів вибуху з отриманими травмами [1].

Наступний важливий, але наразі недостатньо вивчений вимір у моделюванні полягає в тому, щоб врахувати спрямованість фізичних сил відносно анатомії мозку. Використання датчиків нового покоління у поєднанні з функціональними та молекулярними вимірюваннями результатів може надати дані не лише про сили перевантаження, але й про їх спрямованість відносно нейроанатомічних структур, що важливо для вивчення зокрема ушкодження аксонів, на ступінь та наслідки якого впливає напрям обертальних сил [2].

Вагомою проблемою для розуміння впливу вибуху на мозок є те, що напруги та деформації в живій тканині мозку неможливо безпосередньо виміряти, проте комп'ютерне моделювання може дати певне уявлення про передачу енергії вибуху через череп та її розсіювання в тканинах мозку. Поширеним методом обчислювального моделювання є моделювання кінцевими елементами, яке припускає властивості матеріалу менших частин більших органів і оцінює їх реакцію на зовнішнє навантаження, і як тільки міцність тканини або органу перевищена,

відбувається пошкодження. Проте у такому складному середовищі, як мозок, де міцність тканин та їх властивості все ще встановлюються дослідженнями на тваринах, наслідки руйнування будь-якого даного елемента не повністю зрозумілі, а різні властивості вибухової хвилі мають непередбачуваний вплив на те, як кожен елемент взаємодіє з іншими [4].

На основі чисельного моделювання пікових напруг та деформацій у мозку встановили, зокрема, що хвилі тиску можуть викликати зсув, відкол та інерційні ефекти в тканинах мозку, а відбиття та ефект посилення ударних хвиль на межі розділу різних за властивостями середовищ можуть викликати пошкодження нейронів і руйнування тканин, що корелює з клінічними результатами щодо ушкоджень у традиційних областях удару та контрудару [6]. Обчислювальні моделі голови можуть дати цінну інформацію про складність масштабу багатьох біологічних змін, пов'язану з первинною природою дифузного аксонального ушкодження, коли вибухова травма голови (у сантиметровій шкалі довжини) перетворюється на пошкодження білої речовини (у міліметровій шкалі довжини) і навіть далі до шкали довжини аксонів [7].

Для якісного представлення розвитку лЧМТ надзвичайно важливою є біологічна точність обчислювальних моделей. З удосконаленням методів медичної візуалізації та доступністю вимірювань кінематичних даних вибуху у реальному часі з'явилося більше ресурсів для цілеспрямованих зусиль з підвищення точності та покращення прогностичних можливостей цих обчислювальних інструментів через включення більш складних визначень матеріалів, зокрема структурної анізотропії матеріалу білої речовини [7]. Недавні дослідження показали, що ця структурна анізотропія може мати значний вплив на деформацію мозку, а використання структурного критерію травми може призвести до прогнозів травми, які більш узгоджуються з відомими моделями пошкодження аксонів [7].

Разом з цим прогресу обчислювальних моделей у визначенні механізмів і порогових значень вибухових лЧМТ перешкоджають складність їх порівняння та валідації. Наявна суттєва різноманітність поточних досліджень та їхніх стандартів звітності щодо кількісно визначеного опису вибухової хвилі та завданої травми, які імітують відповідні реальні обставини, встановлення показників наслідків травми та аналізу того, як механічні властивості вибухової хвилі впливають на тяжкість наслідків [4]. Надто оптимістичними можна вважати твердження про валідацію моделей вибуху у випадках, коли результати отримані при набагато нижчих за можливі швидкостях деформації або коли прогнозований тиск узгоджується з виміряним тиском лише для невеликого інтервалу тривалості вибухової хвилі [1].

Відсутність інформації про фізичні властивості тканин голови при швидкості вибухової деформації перешкоджає розробці та підтвердженню дійсно прогностичних моделей. Наприклад, чисельні моделі прямої краніальної передачі вибухових хвиль часто використовують співвідношення між модулем пружності та щільністю для кісткових елементів без урахування в'язкопружних ефектів. Однак кістка є в'язкопружним матеріалом, мозкова тканина є високов'язкопружною, а також анізотропною, відповідно їхні механічні властивості суттєво залежать від швидкості навантаження (хоча спроби кількісно визначити в'язкопружність мозкової тканини, навіть при малих швидкостях деформації, виявилися складними), тому використання в обчислювальній моделі спрощених співвідношень для механіки кісток черепа та тканин мозку призводить до невизначеності прогнозних результати моделювання [1].

Перспективи подальших досліджень.

Автори оглядів літератури про пов'язані з вибухом нейротравми відзначають, що, на жаль, дослідження у цій сфері все ще розрізнені, з набагато меншою міждисциплінарною співпрацею, ніж це було б бажано для такої гетерогенної та клінічно складної травми, якою виявилась вибухова лЧМТ, тому у майбутньому необхідна значна робота, щоб стандартизувати експериментальні параметри вибухової хвилі, сенсори й інше лабораторне обладнання та зв'язати характеристики вибуху з клінічними результатами [1,2,4,6]. Значні обсяги експериментальних даних про біологічну реакцію на вибуховий вплив з усіх джерел, включно з пілотними дослідженнями, слід оцінити та забезпечити порівнянність, що є необхідною умовою для їхнього включення у прогностичні алгоритми з використанням сучасних підходів на основі великих даних і машинного навчання [2,4].

Вважається, що ліквідації існуючого розриву між експериментальними та клінічними дослідженнями вибухової лЧМТ сприятиме підхід «назад до витоків» – здатність пов'язати фізику з біологічними наслідками, і першим кроком до високоточного моделювання має стати розуміння фізики та фізичних сил, використання лише тих моделей, які віддзеркалюють фізичні сили, що викликають травму [2]. Нездатність розробити специфічну та ефективну фармакотерапію при вибуховій лЧМТ, незважаючи на численні багатообіцяючі доклінічні дослідження, може частково пояснюватися відсутністю розуміння та моделювання саме первинних фізичних факторів вибуху, які запускають специфічні біологічні вторинні процеси [2].

Для розширення можливостей масштабування результатів досліджень вибухових травм на тваринних моделях пропонується покращити стандартизацію експериментальних умов, обирати тваринну модель на основі мети дослідження та фізіологічної подібності до людини, чітко описувати та обґрунтовувати використані стратегії збору та аналізу даних, вивчати високовідтворювані компоненти травми та використовувати результати, пов'язані з компонентом травми [4].

Кроком уперед має бути прогностична перевірка обчислювальних моделей шляхом кількісного підтвердження експериментами з вибухом на моделях тварин, людських трупах і біодоступних людських сурогатах у діапазоні відповідних величин сили і тривалості вибуху в поєднанні з експериментальними планами, які виділяють єдиний механізм травми. [1]. Проблема для учасників цього процесу полягає в плануванні хороших експериментів, адекватній оцінці валідності моделі, виявленні можливостей для порівняння прогнозів моделі з реальним впливом вибуху та поєднанні бази знань, створеної з результатів контрольованих експериментів, підтверджених моделей та реального вибухового впливу [1]. Там, де це можливо, результативним підходом у подальшому буде використання фізичних властивостей як регульованих параметрів у експериментах з вибухом із дуже простою геометрією лише з кількома матеріалами, щоб точно визначити значення властивостей матеріалу незалежно від більш складних біофідельних геометрій з багатьма різними матеріалами. Після отримання точних властивостей матеріалу в результаті узгодження з експериментами та моделями в простих геометріях можна зробити прогнози, запустивши повну біофідельну модель з точними властивостями матеріалу при швидкості вибухової деформації [1].

Додатковими проблемами у високоточному моделюванні довгострокових ефектів вибухових лЧМТ є визначення критеріїв масштабування не тільки для просторових характеристик моделей, а і для часових, а також урахування при експериментальному моделюванні умов, які зазвичай супроводжують ЧМТ, таких як стрес, депривація сну, прийом ліків, супутні захворювання тощо [8].

Найважливіше, чого прагнуть всі дослідники незважаючи на існуючі величезні прогалини в знаннях, – сприяти прогресу у вивченні механізмів нейротравми з метою надання кращої допомоги постраждалим від вибухової травми.

Список використаних джерел:

1. Courtney, A., & Courtney, M. (2015). The Complexity of Biomechanics Causing Primary Blast-Induced Traumatic Brain Injury: A Review of Potential Mechanisms. *Frontiers in Neurology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00221>
2. Agoston, D. V., & Sköld, M. K. (2016). Editorial: When Physics Meets Biology; Biomechanics and Biology of Traumatic Brain Injury. *Frontiers in Neurology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00091>
3. Brix, K. A., Brody, D. L., Grimes, J. B., Yitzhak, A., & Members, W. G. (2017). Military Blast Exposure and Chronic Neurodegeneration: Summary of Working Groups and Expert Panel Findings and Recommendations. *Journal of Neurotrauma*, 34(S1), S-18-S-25. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5222>
4. Bryden, D. W., Tilghman, J. I., & Hinds, S. R. (2019). Blast-Related Traumatic Brain Injury: Current Concepts and Research Considerations. *Journal of Experimental Neuroscience*, 13, 1-11. <http://doi.org/10.1177/1179069519872213>
5. Dixon, K. J. (2017). Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 28(2), 215-225. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.12.001>
6. Young, L., Rule, G. T., Bocchieri, R. T., Walilko, T. J., Burns, J. M., & Ling, G. (2015). When Physics Meets Biology: Low and High-Velocity Penetration, Blunt Impact, and Blast Injuries to the Brain. *Frontiers in Neurology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00089>
7. Carlsen, R. W., & Daphalapurkar, N. P. (2015). The Importance of Structural Anisotropy in Computational Models of Traumatic Brain Injury. *Frontiers in Neurology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00028>
8. Agoston, D. V. (2017). Modeling the Long-Term Consequences of Repeated Blast-Induced Mild Traumatic Brain Injuries. *Journal of Neurotrauma*, 34(S1), S-44-S-52. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5317>
9. Reid, M. W., & Velez, C. S. (2015). Discriminating military and civilian traumatic brain injuries. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 66, 123-128. <http://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.03.014>