

УДК 615:616.8

Сафонова Е.С.

**ДИФФУЗНО АКСОНАЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МОЗГА - СОВРЕМЕННЫЕ
ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ
И ПЕРСПЕКТИВАХ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

В статье проанализированы современные представления о патогенезе и лекарственной терапии диффузно аксонального повреждения (ДАП). Фармакотерапия при ДАП должна быть направлена на подавление основных патогенетических механизмов и вторичных факторов повреждения, способствующих развитию вторичной аксотомии. Необходим поиск новых нейропротекторных средств с многофакторным действием. Препараты должны блокировать аксональный транспорт и поступление ионов кальция в аксоны, замедлять образование микроглиальных клеток и β-амилоида, влиять на процессы демиелинизации проводящих путей и обладать антагипоксическим, антиишемическим, противосудорожным действием.

Ключевые слова. Диффузно аксональное повреждение, патогенез, лечение, нейропротекторные средства.

DIFFUSE AXONAL INJURY OF BRAIN - CURRENT VIEW ON PATHOGENETIC MECHANISMS AND PROSPECTS OF PHARMACOTHERAPY

Chita Medical Academy

The modern representations of pathogenesis and drug therapy in diffuse axonal injury (DAI) were analyzed. Pharmacotherapy in the DAI should be directed at suppressing of the main pathogenetic mechanisms and secondary damage factors contributing to the development of secondary axotomy. The search of new neuroprotections drugs with multifaceted action is necessary. Drugs should block the axonal transport and receipt of ions calcium in the axons, to slow the formation of mikroglialnye cells and β-amyloid, to influence on the process of demyelization pathways and to possess antihypoxic, antiischemic, antispasms actions.

Key words. Diffuse axonal injury, pathogenesis, treatment, neuroprotections drugs.

Диффузное аксональное повреждение (ДАП) головного мозга характеризуется полным или частичным распространенным разрывом аксонов в частом сочетании с мелкоочаговыми геморрагиями, выходом аксолазмы из нейрона в спинномозговую жидкость в первые часы и сутки после травмы преимущественно инерционного типа [9, 12, 22, 25].

По данным National Institute of Health Traumatic Coma Data Bank (США), частота ДАП составляет 28-55% от всей тяжелой ЧМТ. Летальность при различных степенях тяжести ДАП колеблется от 47 до 70%. ДАП является причиной смерти 35% пострадавших с тяжелой ЧМТ. В цифровом выражении ДАП является причиной смерти 26.000

пострадавших ежегодно, а от 20.000 до 45.000 пациентов страдают от его значительных физических и нейроповеденческих последствий (функциональной дезадаптации). Ежегодно в США на лечение пациентов с ДАП и тяжелой ЧМТ тратится более 25 млрд. долларов. Большую часть случаев ДАП выявляют при аутопсии. J.H. Adams при изучении 434 пострадавших с тяжелой ЧМТ диагностировали ДАП у 28% из них. Частота выявления по данным КТ колеблется в пределах от 2,4 до 15,5% [32].

Наиболее характерными локализациями аксональных и сосудистых нарушений является ствол мозга, мозолистое тело, белое вещество полушарий, а также паравентрикулярные зоны. Одновременно возмож-

ны "скользящие" парасагиттальные ушибы мозга [12, 25, 31].

При проведении многочисленных клинических исследований и показано преобладание ДАП при автомобильных травмах, также приводятся случаи образования ДАП в условиях множественных ударов по голове [12, 22].

В настоящее время имеется много теорий по формированию механизмов повреждений головного мозга при ДАП. Наиболее приемлемой считается "ротационная теория", предложенная А. Holbourn [26], подтвержденная и уточненная последующими экспериментальными исследованиями. Мозг при ударах головой совершает движения в сагиттальной, вертикальной и горизонтальной плоскостях. При этом ротации в основном подвергаются относительно подвижные полушария, в то время как фиксированные стволовые отделы остаются неподвижными и подвергаются травматизации вследствие перекручивания.

Повреждения мозга возникают и тогда, когда отдельные части его вместе с оболочками и церебральной жидкостью либо отдельные слои мозга смещаются в момент травмы по отношению друг к другу. Даже незначительное смещение мозга может быть достаточным для разрыва нервных волокон, синапсов и кровеносных сосудов. Теоретически обоснована возможность асимметричного распределения подобных повреждений в головном мозге при ротационной травме. Поскольку полушария мозга отображают себя зеркально, то следует ожидать, что при вращении мозга в какой-нибудь плоскости симметричные нервные волокна, идущие в одинх направлениях, будут избирательно повреждены в одном полушарии и интактны в другом.

Основным следствием, вытекающим из ротационной теории повреждения мозга при травме, является возможность первичного повреждения ствола мозга в результате его перекручивания и натяжения, что объясняет изначальную кому с грубой стволовой симптоматикой.

Большой вклад в изучении биомеханизма ДАП внесла группа ученых Пенсильван-

ского Университета, которые проводили исследования на приматах с помощью специального устройства, позволяющего сообщить голове различные виды ускорения в разных плоскостях [23]. Было установлено: во-первых, ДАП может возникнуть и без непосредственного контакта головы с твердым тупым предметом. Достаточно лишь угловое ускорение порядка 0,75-1 радиан в секунду в квадрате. Это объясняет частое отсутствие переломов черепа и даже повреждений мягких тканей головы у пострадавших с ДАП. Во-вторых, угловое ускорение головы, приданное в сагиттальной плоскости, приводит преимущественно к повреждению кровеносных сосудов с образованием внутри мозговых геморрагии, а ускорение головы в боковой или косой плоскостях приводит к избирательному повреждению аксонов с изначальной травматической комой. Данная модель ДАП наиболее близка к биомеханике автомобильной травмы [12].

В момент травмы происходит перемещение более подвижных полушарий головного мозга относительно фиксированного мозгового ствола, что приводит к натяжению и скручиванию длинных аксонов, связывающих кору большого мозга с подкорковыми структурами и мозговым стволом. Нарастающая на протяжении 6-12 часов дезорганизация нейрофилендного скелета и мембранны аксонов приводит к нарушению аксоноплазматического тока, временной блокаде возбуждения, а в последующем - к лизису и дегенерации волокон по типу валлеровской. Одновременно повреждаются сопровождающие аксоны мелкие сосуды, что приводит к петехиальным кровоизлияниям в белом веществе.

Принято различать первичное и вторичное поражение аксонов (первичную и вторичную аксотомию):

- первичная аксотомия характеризуется натяжением и скручиванием длинных аксонов в глубине белого вещества полушарий, мозолистом теле и стволе с последующим механическим разрывом аксонов и нейролеммы в первые часы и сутки после травмы;

- вторичная аксотомия характеризуется, развивается в течение нескольких дней и недель после травмы, характеризуется формированием реакции микроглии и астроцитов, включающая в себя гибель первоначально неповрежденных органелл и нейролеммы с образованием "ретракционных шаров", и начало дегенеративных изменений по типу Валлеровского перерождения. Процесс по типу валлеровского перерождения характеризуется двумя основными чертами: 1) при нем с самого начала страдает не только миелин, но и осевой цилиндр; 2) процесс этот необратимый, неуклонно ведущий к некрозу всего участка волокна от места повреждения до периферического концевого аппарата (синапса) включительно [4, 24].

В результате описанных механизмов повреждения последовательно происходят следующие изменения:

1. ретракция и разрыв аксонов с выходом аксолазмы из нейрона (в 1-е часы и сутки после травмы);
2. формирование большого числа микроглиальных отростков как реакция астроцитов (в течение нескольких дней и недель);
3. демиелинизация проводящих путей в белом веществе (в течение нескольких недель и месяцев).

Повреждения аксонов обнаруживаются при травме мозга как легкой, так и средней и тяжелой степени, все больше доказательств получает предположение, что первичный травматический разрыв аксонов встречается при тяжелой травме мозга. В результате механического воздействия диффузные аксональные повреждения приводят к развитию отсроченного отека аксонов расслоению аксонов (в результате влияния сил растяжения), отмиранию кончиков аксонов, дистальному отеку аксонов связанных с прогрессирующей дегенерацией, ведущей к накоплению дестабилизированных микротрубочек и кальциноврина, прекращению всех видов аксонального транспорта. В месте разрыва аксона содержимое клетки - аксолазма изливается и скапливается в виде небольших пузырьков (так называемые аксональные тары). Аксональный

транспорт продолжается до момента разрыва в цитоскелете клеток, что ведет к накоплению продуктов транспорта в аксоне и местному отеку. Через 24 часа после ДАП в дистальных отрезках нервных волокон намечаются дегенеративные изменения осевого цилиндра и мякотной оболочки, которые неуклонно нарастают, ведя к некрозу волокна. Повреждение аксона активирует тау-белки, микроглиальные клетки и астроциты вокруг нейрона, у которого поврежден аксон. Тепловой тау-белок участвует в создании микротрубочек цитоскелета нейрона, в регуляции роста аксонов и дендритов, а также в проведении потенциала действия. Для тау-белка характерна биохимическая гетерогенность в различных субпопуляциях нейронов. Функциональное состояние тау-белка зависит от уровня его фосфорилирования. При нормальном фосфорилировании он является стимулятором роста нейрона, регулятором аксонального транспорта и поддержки стабильности микротрубочек. Гиперфосфорилирование этого белка манифестирует агрегацией с образованием токсических олигомеров, выходом его из микротрубочек с дальнейшей дезорганизацией последних. В митохондриях, лишенных бесперебойной доставки по микротрубочкам субстратов окисления и кислорода, наблюдается разобщение дыхательной цепи и активация свободнорадикального окисления активными формами кислорода. Все это приводит к повреждению аксона вследствие дегенерации и к апоптозу нейрона [9, 17, 28, 29, 30]. В зонах поражения белого вещества уже в течение 4 часов после повреждения находят скопление микроглиальных клеток и появление у них отростков. Микроглиальные клетки фагоцитируют гранулы липидов распадающегося миелина, трансформируясь в липидонагруженные фагоциты. Активированные клетки микроглии экспрессируют воспалительные и иммунные медиаторы. Высвобождение возбуждающих нейромедиаторов из окончаний поврежденных аксонов вызывает повреждение нейронов, с которыми эти аксоны контактируют. Первичное поражение является пусковой точ-

кой для развития вторичных механизмов. Выраженность вторичных механизмов зависит от тяжести ДАП и локализации первичного поражения. ДАП головного мозга главным образом имеет ишемическую природу. Наиболее частой причиной вторичной аксотомии (в случаях травмы мозга средней и легкой степени), являются нарастающие изменения в структуре аксона в результате изменения проницаемости аксолеммы и проникновению ионов кальция в аксон. Вторичное повреждение аксонов в результате ЧМТ приводит к замедлению аксолазматического тока вследствие накопления бета-амилоида. В результате нарастания концентрации кальция активируются Са-активируемые нейтральные протеиназы (CANP, кальпаин, Са-зависимые нейтральные протеиназы). Кальпаин расщепляет альфа-субъединицы натриевых каналов, продукты распада альфа-субъединиц появляются через 6 часов после травмы. Это препятствует нормальной инактивации натриевых каналов, что ведет к постоянному притоку натрия. Без инактивации притока натрия может возникнуть устойчивая деполяризация. Устойчивая деполяризация поддерживается стимуляцией NMDA-рецепторов, что активирует поток кальция в нейрон с аккумуляцией внутриклеточного кальция до уровня выше чем вмещает цитоплазматический кальций связывающий белок. Замечено, что кальций нарастает в течение 60 мин после травмы, а протеолиз альфа-субъединицы происходит между 5 и 20 минутами [33]. Свободный внутриклеточный кальций является токсичным для нейрона и ведет к серии нейрохимических реакций, включающих митохондриальные дисфункции, активирует протеолиз и липолиз, уничтожающие клетку. Митохондрии играют важную роль в регуляции внутриклеточного кальция. Увеличение кальция в митохондриях приводит к возникновению активных форм кислорода (АФК), в т.ч. O_2^- (супероксидный радикал). Митохондрии являются главным источником АФК, но есть и другие ферментные системы, которые во вторую очередь увеличивают концентрацию АФК. Напри-

мер, кальций-зависимый фермент ксантиндегидрогеназа переходит в ксантин оксидазу, что также ведет к образованию АФК. Кроме этого, кальций активирует фермент фосфолипазу А2, под действием которой происходит отщепление полиненасыщенной арахидоновой кислоты из положения 2 фосфолипидов. Последующее превращение арахидоновой кислоты в гидрокси-, гидропероксиформы и в лейкотриены связано с генерацией свободных радикалов и активации ПОЛ. Кальпаин расщепляет большинство белков цитоскелета и нейрофиламентов, белки микротрубочек и основной белок миелина. В результате повреждаются белки цитоскелета, включая нейрофиламенты, что также ведет к нарушению аксонального транспорта плазмы, ведущее к осмотическому повреждению и клеточному лизису. Травма мозга легкой степени вызывает отсроченные нарушения в цитоскелете аксона, которые возможно предотвратить лечебными мерами [21, 34].

Исследования экспериментальной модели травматического ДАП внесли определенную ясность в механизм вторичного повреждения аксона с последующей аксотомией. Было показано, что травма мозга повреждает белки цитоскелета, включая нейрофиламенты, что приводит к нарушению аксонального транспорта плазмы. Повреждение аксона активирует микроглиальные клетки и астропиты вокруг нейрона, у которого поврежден аксон. Активированные клетки микроглии экспрессируют воспалительные и иммунные медиаторы. Так туморо-некротический фактор, передаваемый от микроглии, является одним из компонентов, способствующих формированию отсроченных повреждений аксонов [27]. Когда наступает дегенерация аксона, микроглиоциты выступают как макрофаги. Хотя микроглиоциты превращаются в фагоциты, они элиминируют дезинтегрированный миелин очень медленно, возможно потому, что не способны выделять молекулы, облегчающие фагоцитоз. Таким образом, специфические функциональные свойства активированных глиальных клеток определяют их воздействие на переживание нейронов,

регенерацию аксонов и пластичность синапсов [12].

Проблема эффективного лечения черепно-мозговой травмы (ЧМТ) является одной из важнейших в медицине, т.к. в настоящее время нет единой концепции медикаментозной терапии последствий травм головного мозга. Разработка новых схем и препаратов для лечения и профилактики последствий ЧМТ связано с тем, что отмечается рост смертности и инвалидизации населения от ЧМТ. В России ежегодно регистрируется около 600 тыс. случаев ЧМТ. При этом 50 тысяч пострадавших от ЧМТ ежегодно погибают. В 50-90% случаев после перенесенной травмы мозга сохраняется неврологическая патология или формируются новые неврологические симптомы, что приводит к потере трудоспособности в 45% случаев, причем большинство пострадавших составляют лица молодого трудоспособного возраста. Число инвалидов, вследствие перенесенной ЧМТ, в России превышает 2 млн. человек [4].

При выборе адекватной лекарственной терапии при ЧМТ эффективным представляется индивидуальный, патогенетически и физиологически обоснованный подбор фармакологических средств. В связи с этим представляется перспективным поиск новых препаратов, обладающих многоуровневым воздействием на основные патогенетические процессы, возникающие при ДАП, а также способных оказывать нейропротекторный эффект. Воздействуя на основные звенья патогенеза повреждения, препараты должны блокировать аксональный транспорт и накопление его продуктов, приводящих к отеку и отсроченному разрыву аксонов. Замедлять образования микроглиальных клеток, которые экспрессируют воспалительные и иммунные медиаторы с последующим повреждением нейронов. Блокировать поступление ионов кальция и образования бета-амилоида в аксоны для предупреждения развития вторичной аксотомии. Оказывать влияние на процессы демиелинизации проводящих путей в белом веществе. Нейропротекторный эффект лекарственных средств должен быть на-

правлен на профилактику и ликвидацию вторично возникающих факторов повреждения: ишемии, гипоксии с гиперкардией, судороги, повышение внутричерепного давления, посттравматической энцефалопатии [8, 11, 13]. На сегодняшний день с целью коррекции этих синдромов традиционно применяют барбитураты, кортикостероиды, бензодиазепины, вазоактивные вещества, нейрометаболики [5, 19]. Назначение этих средств, с 3-10 дня постинсультного или посттравматического периода не приносит успеха, которое, как правило, связано с узким специфическим нейропротекторным действием в отношении одного из многих факторов вторичного повреждения мозга, развитием осложнений, связанных с метаболическими изменениями в нервной ткани. Вместе с тем, вызываемые ими изменения в нервной ткани могут усиливать дезинтеграцию мозга либо подавлять саногенетические механизмы, ограничивающие вторичные повреждения ЦНС. При комбинировании большого количества лекарственных средств возрастает риск развития нежелательных эффектов в результате фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия препаратов [1, 2, 10, 14, 18]. Вследствие этого у большинства больных течение посттравматического синдрома может затягиваться на несколько месяцев или лет, которое связано не только с течением ЧМТ, но и с развитием различных осложнений и побочных эффектов на препараты со стороны других систем и органов, которые требуют дополнительной медикаментозной коррекции. Именно развивающиеся осложнения и нежелательные эффекты данных препаратов можно рассматривать как один из факторов в увеличении количества стойкой утраты трудоспособности вследствие ЧМТ. Поэтому с современных позиций для фармакотерапии последствий ЧМТ необходимы средства с многофакторным действием, что может обеспечить эффективное восстановление метаболического и ионного гомеостаза нервной ткани, пластичности нейронов и нервно-психического статуса пациентов [6, 7, 16].

В серии экспериментов был проведен поиск новых препаратов, которые бы оказывали нейропротекторные эффекты при ДАП. За основу были взяты 5 препаратов из группы позитивных модуляторов гамма-кергической передачи - валпроат натрия, баклофен, зопиклон, мезапам и золпидем, которые оказывают нейропротекторные эффекты при контактной ЧМТ. В условиях ДАП отмечалось статистически значимое увеличение резервного времени жизни после назначения валпроата натрия (на 24 %), зопиклона (на 24%), баклофена (на 58%), мезапама (на 89,3%), что свидетельствует о повышении устойчивости нейронов головного мозга к гипоксии. При данном виде травмы выраженным противосудорожным эффектом обладали баклофен, мезапам, зопиклон, валпроат натрия. Измерение устойчивости головного мозга к электросудорогам на фоне действия этих препаратов, выявило уменьшение на 56,2-84,5% продолжительности тонической экстензии. Согласно полученным данным в отношении антиишемического действия препаратов, не выявило существенных сдвигов агонального дыхания, следовательно, эти средства не обладают антиишемическим свойством при данном виде травмы [15, 20].

Таким образом, вопрос о поиске наиболее эффективных лекарственных средств с многофакторным действием на различные звенья патогенеза ДАП остается актуальным. Только эффективная терапия сможет снизить летальность и уменьшить инвалидность от травм головного мозга, сократить сроки реабилитации и минимизировать затраты на лечение данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозерцев Ф.Ю. Влияние валпроата натрия и пантогама на переработку информации в системах памяти [Электронный ресурс] / Ф.Ю. Белозерцев, С.В. Юнцев, Ю.А. Белозерцев, В.Л. Колодий // Забайкальский медицинский вестник. - 2008. - №1. - С. 7-10. Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (18 окт.2012)
2. Белозерцев Ф.Ю. Нейропротекторы и черепно-мозговая травма / Ф.Ю. Белозерцев, Ю.А. Белозерцев, Ю.А. Ширшов. - Чита: ИИЦ ЧГМА, 2007. -104с.
3. Волохова Г.А. Эффективность препаратов эндогенного происхождения при комплексной патогенетической терапии черепно-мозговой травмы / Г.А. Волохова, А.Н. Стоянов, Р.С. Вастьянов // Актуальные проблемы транспортной медицины. -2009. - №2(16). - С.137-147.
4. Живолупов С.А. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции / С.А. Живолупов, И.Н.-Самарцев, С.В. Коломенцев // Неврология и Психиатрия. - 2009.- №10. - С.42-46.
5. Дзяк Л.А. Современные представления о патофизиологии тяжелой черепно-мозговой травмы и роли прогнозирования ее исходов на этапах лечения / Л.А. Дзяк, О.А. Зозуля // Нейронауки: теоретические и клинические аспекты - 2005. -Т.1, №1. - С.70-80.
6. Клигуненко Е.Н. Нейропротекция: настоящее и будущее / Е.Н. Клигуненко, Е.А. Емельянова // Нейронауки: теоретические и клинические аспекты - 2008. -Т.4, №1. - С.75-81.
7. Клигуненко Е.Н. Протекция когнитивных функций в остром периоде черепно-мозговой травмы / Е.Н. Клигуненко, Е.А. Емельянова // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2007. - №3(д). - С.65-66.
8. Крылов В.В. Диагностика и принципы лечения вторичных повреждений головного мозга / В.В. Крылов, С.В. Царенко // Нейрохирургия- 2005. - №1. - С.4-7.
9. Лекомцева Е.В. Диагностика аксонального повреждения головного мозга у больных с генерализованной фармакорезистентной эпилепсией / Е.В. Лекомцева // Украинский Медицинский Часопис. - 2009.-№5 (73).- С.96-98.
10. Неврология: Национальное руководство / Е.И. Гусева [и др.]. - М.:ГЭОТАР -Медиа, 2009. - 1040с.

11. Островая Т.В. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины / Т.В. Островая, В.И. Черний // Медицина неотложных состояний - 2007. - №2 (9). - С 48-52.
12. Потапов А.А. Руководство по черепно-мозговой травме / А.А. Потапов, Э.И. Гайтур. - М. : Антидор, 2001. - Том 1. - С. 152-165.
13. Современные представления о механизмах патогенеза повреждений мозга и нейропротекторной терапии / Ю.Г. Шанько [и др.] // ARS MEDICA - 2009. - №3 (13). - С.97-105.
14. Сравнительная оценка нейропротекторного действия ноотропов и антагонистов кальция / Ф.Ю. Белозерцев [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2007. - Т.70, №5. - С.12-14.
15. Сравнительная оценка терапевтического эффекта ряда препаратов при травме мозга / Ю.А. Белозерцев [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2012. т.75. - №8. - С.31-33.
16. Султанов В.С. Церебропротекторные и энергостабилизирующие эффекты полипренольного препарата ропрен при ишемии головного мозга у крыс / В.С. Султанов, И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2010. - Т.8, №3 - С.31-47.
17. Тепловой белок тау - как маркер аксонального повреждения головного мозга / Н.П. Волошина [и др.] // Украинский вестник психоневрологии. - 2009 - Т.17, № 4(61) - С.4-5.
18. Черний В.И. Современная концепция церебропротекции: основные положения и спорные моменты / В.И. Черний // Здоровье Украины - 2008. - №23/1. - С. 7-8.
19. Шабанов П.Д. Метаболические корректоры гипоксии / П.Д. Шабанов, И.В. Зарубина, В.Е. Новиков - СПб, 2010. - 916 с.
20. Юнцев С.В. Сравнительная характеристика ГАМК позитивных препаратов при инерционной травме мозга / С.В. Юнцев, Е.С. Сафонова, Ю.А.Белозерцев // Материалы V съезда фармакологов России "Иновации в современной фармакологии": конф. - Казань, 2012. - С. 204.
21. Bramlett H.M. Патофизиология ишемического и травматического поражения мозга: сходство и различия / H.M. Bramlett, W.D. Dietrich. // Медицина неотложных состояний. - 2006. - № 4(5). - С. 32-43.
22. Diffuse tensor tractography of traumatic diffuse axonal injury / J.Y. Wang [et al.] // Archives of neurology. - 2008. -Vol. 65(5). - P. 619-626.
23. Gennarelli T.A., Adams J.H., Graham D.I. Diffuse axonal injury, A new conceptual approach to an old problem // Mechanisms of Secondary Brain Damage / Eds. A. Baethmann, K.O. Go, A. Unterberg. - New York, London: Plenum Press, 1986. - P. 17-28.
24. Graham D.I. Pathology of brain damage in head injury / D.I. Graham, T.A. Gennarelli, J.H. Adams // The Practice of Neurosurgery. - 1996. - Vol.2. - P. 1385-1399.
25. Impact Injury Analysis of the Human Head / D. Watanabe [et al.] // Auto Technology. - 2007. - Vol.7 - P.34-37.
26. Holbourn A.H.S. Mechanics of head injuries // Lancet. - 1943. - Vol.2. - P.438-441.
27. Kita T. The role of tumor necrosis factor-alpha in diffuse axonal injury following fluid-percussive brain injury in rats / T. Kita, T. Tanaka, N. Tanaka // Int.J Legal med. - 2000. - Vol.113, №4. - P.221-228.
28. Nod-like protein in inflammation and disease / L.Carnerio [et al.] // Pathol. -2008. - Vol. 214. - P.136-148.
29. Rober H.M. Microtubule-associated protein tau as a therapeutic in neurodegeneration / H. M. Rober, M.L. Hutton // Expert Opin.Ther.Targets. -2007. -Vol.11(4). - P.435-442.
30. Role of Tay-protein in both Physiological and pathological conditions / J. Avila [et al.] // Physiol.Rev. - 2004. - Vol.84. - P.361-384.
31. Skoglund T.S. Long-term follow-up of a patient with traumatic brain injury using diffuse tensor imaging / T.S. Skoglund // Actradiologica. - 2008. - Vol.49(1). - P. 98-100.

32. Szczyrba I. On the role of ventricles in diffuse axonal injuries /I. Szczyrba, M. Burtscher // Summer Bioengineering Conference.- 2003. - P. 147-148.
33. Traumatic axonal injury induces proteolytic cleavage of the voltage-gated sodium channels modulated by tetrodotoxin and protease inhibitors / A. Iwata [et al.] // Neuroscience. - 2004. - Vol. 24(19). - P. 4605-4613.
34. Webber D., Gilbart J. Diffuse axonal injury and early therapy of brain trauma with the use of Cerebrilysinum / D. Webber, J. Gilbart // 10 International symposium on neurotrauma (Shanghai 2011). - 2011.- P.1-4.