

ДИФФУЗНОЕ АКСОНАЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МОЗГА С СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ПОЗИЦИЙ

Ефимов А.А., Савенкова Е.Н., Алексеев Ю.Д., Райкова К.А., Коротина О.С.,
Корсак В.О.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: sudmedsar@mail.ru

Диффузное аксональное повреждение (ДАП) головного мозга остается предметом исследования с позиций разных специальностей и не теряет своей актуальности, как вариант тяжелой формы черепно-мозговой травмы. Проблема судебно-медицинской диагностики ДАП в настоящее время требует обобщения и анализа теоретических данных для их практического применения и выработки алгоритма постановки диагноза этой сложной патологии. Несоответствие тяжести состояния пострадавшего и морфологических проявлений при отсутствии стандартизированных критериев судебно-медицинской верификации диктует необходимость дальнейшего изучения данного вопроса. В обзоре представлены современные сведения о механизме, патоморфологической и клинической картине, а также существующих методах судебно-медицинской диагностики ДАП. Проанализирована возможность использования различных веществ в качестве индикаторов повреждения головного мозга (таких как β -APP белки, белок S-100, нейрон-специфическая енолаза, глиальный фибриллярный кислый протеин, альфа-II-спектрин, расщепленный тау-белок). Представленные данные научных работ свидетельствуют о необходимости комплексного применения различных методов исследования (анализ клинической картины, морфологических, гистологических изменений и биомаркеров) в случаях с подозрением на ДАП. Это позволит повысить обоснованность судебно-медицинской диагностики данной патологии в случаях тяжелых черепно-мозговых травм.

Ключевые слова: диффузное аксональное повреждение, черепно-мозговая травма, судебно-медицинская экспертная оценка ДАП.

DIFFUSE AXONAL BRAIN INJURY FROM A FORENSIC POSITIONS

Efimov A.A., Savenkova E.N., Alekseev Y.D., Raykova K.A., Korotina O.S.,
Korsak V.O.

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: sudmedsar@mail.ru

Diffuse axonal injury (DAI) of the brain remains the subject of research from the positions of different specialties and does not lose its relevance as a variant of a severe form of traumatic brain injury. The problem of forensic diagnostics of DAI currently requires generalization and analysis of theoretical data for their practical application and development of an algorithm for diagnosing this complex pathology. The discrepancy between the severity of the victim's condition and morphological manifestations in the absence of standardized criteria for forensic verification dictates the need for further study of this issue. The review provides up-to-date information about the mechanism, pathomorphological and clinical picture, as well as existing methods of forensic diagnostics of DAI. The possibility of using various substances as indicators of brain damage (such as β -APP, S-100 protein, neuron-specific enolase, glial fibrillary acidic protein, alpha-II-spectrin, and cleaved tau protein) was analyzed. The presented research data indicates the need for a comprehensive application of various research methods (analysis of the clinical picture, morphological, histological changes and biomarkers) in cases with suspected DAI. This will increase the validity of forensic diagnostics of this pathology in cases of severe traumatic brain injuries.

Keywords: diffuse axonal injury, traumatic brain injury, forensic expert assessment of DAI.

Диффузное аксональное повреждение (ДАП) как отдельная группа тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) на протяжении многих лет привлекает внимание исследователей разных клинических специальностей [1-3]. Причиной этому отчасти служит отсутствие специфических критериев диагностики данной патологии, лабораторных маркеров этого

патологического процесса. Меняется и подход к оценке тяжести и диагностики ДАП, использование шкалы комы Глазго и компьютерной томографии головного мозга в последнее время получили широкое внедрение в клиническую практику [4-6]. Появились работы по созданию алгоритмов формирования общей картины повреждений вещества головного мозга при ДАП с использованием программного обеспечения и вычислительной техники [7; 8]. Ведутся поиски различных вариантов фармакотерапии этой тяжелой формы травматического повреждения вещества головного мозга [9-11]. Несоответствие скудных морфологических проявлений и тяжести клинического состояния осложняет использование этого вида ЧМТ в практике судебно-медицинского эксперта, несмотря на достаточно изученный механизм травмы, приводящий к разрыву аксонов [12]. Пациентам с субдуральными, эпидуральными гематомами и другими формами ЧМТ диагноз ДАП не выставляется, несмотря на возможное повреждение аксональных трактов в этих случаях.

В настоящее время значительное количество работ, посвященных поиску различных биомаркеров-индикаторов ДАП, в большинстве своем выполнены на животных, поэтому их результаты при экстраполяции для применения в клинической практике необходимо интерпретировать с осторожностью [13; 14].

Следует отметить, что основная масса публикаций зарубежных и отечественных научных работ по этой тематике приходится на конец XX – начало XXI века. Были изучены клинические проявления ДАП, механизм травмы, макро- и микроскопическая картина при разных степенях тяжести и на различных сроках после получения травмы, начались исследования биомаркеров, позволяющих диагностировать травму головы, в том числе и повреждения аксонов. В последнее десятилетие интенсивность исследований по проблеме ДАП существенно снизилась. Появляющиеся единичные, в основном зарубежные, публикации, посвященные выявлению маркеров – индикаторов повреждения белого вещества головного мозга, служат целям клинической диагностики ДАП.

Чаще всего ДАП встречается при дорожно-транспортных происшествиях [15]. Поэтому в разрезе судебно-медицинских экспертных исследований проблема ДАП остается не до конца решенной. И принципиальным является не диагностика ДАП как основной или единственной составляющей черепно-мозговой травмы в рамках вопроса о причине смерти, а необходимость верифицировать ДАП при травме головы с переломами черепа, внутрочерепными гематомами, ушибами мозга. К сожалению, в экспертной практике при наличии указанных тяжелых ЧМТ этому вопросу уделяется недостаточное внимание, при том что решение этого вопроса позволит экспертам более детально раскрыть механизм повреждений мозгового вещества и конкретизировать условия и этапы травмирования, что часто является ключевым при производстве таких экспертиз. Условия образования ДАП при

различных механизмах травмы головы, скудность морфологической картины повреждения мозговой ткани при выраженной тяжести клинического течения посттравматического периода практически с момента травмы определяют необходимость в проведении углубленного анализа сведений и взглядов на ДАП с судебно-медицинских позиций для выработки алгоритма постановки диагноза при данной патологии.

Цель исследования: провести анализ зарубежных и отечественных публикаций по проблеме диагностики ДАП в контексте возможности комплексного использования различных методик и биомаркеров в судебно-медицинских экспертных целях.

Материал и методы исследования. При подготовке публикации авторы использовали интернет-ресурсы: научная электронная библиотека (elibrary), SciVerse (Science Direct), Scopus, PubMed, GoogleScholar, BioMedSearch и Discover. Поиск публикаций осуществлялся по ключевым словам: диффузное аксональное повреждение, механизм ДАП, клиника ДАП, патоморфологическая картина при ДАП, гистологическая картина при ДАП, биомаркеры ДАП, diffuse axonal injury, the mechanism of the DAI, the DAI symptoms, pathomorphological changes in the DAI, histological changes in the DAI, the DAI biomarkers. После подборки научных публикаций описательным методом проводили обобщение и анализ информации о механизмах возникновения, диагностических критериях, клинических формах, вариантах течения, морфологической картине и биомаркерах ДАП.

Результаты исследования и их обсуждение. Термин «диффузное аксональное повреждение» был предложен в 1982 году J.H. Adams с соавт. [16]. Они же описали характерные изменения в головном мозге при ДАП в виде местных повреждений, расположенных в мозолистом теле и (или) в дорсолатеральных квадрантах ростральных отделов мозга, а также диффузные изменения аксонов.

Однако первые описания дегенерации белого вещества головного мозга появились еще в 1940-х годах. Пионером в исследовании и описании этой патологии была Sabina Strich [17], которая в 1956 году подробно описала морфологическую картину ЧМТ погибших после длительного пребывания в посттравматическом вегетативном состоянии с грубыми неврологическими нарушениями. Макроскопические признаки ЧМТ отсутствовали (за исключением одного пострадавшего с переломом костей черепа), что не соответствовало тяжести состояния, однако в ходе гистологического исследования была выявлена диффузная дегенерация белого вещества головного мозга, причиной которой явилось первичное физическое повреждение аксонов в момент травмы. Свои выводы S. Strich основывала на теоретических и экспериментальных работах A. Holbourn [18] и R. Pudenz, C. Shelden [19].

A. Holbourn, используя желатиновую модель головного мозга, воспроизводил вращательные движения в различных плоскостях (сагиттальной, вертикальной,

горизонтальной). Он пришел к выводу, что формирующиеся в результате ускорения вращения «сдвиговые деформации» являются ведущим фактором, который вызывает разрыв синапсов, нервных волокон и кровеносных сосудов головного мозга. Важную роль возникновения этого феномена автор отводит несжимаемости и низкой ригидности вещества головного мозга при высокой ригидности черепа.

R. Pudenz, C. Sheldon заменяли у приматов часть костей черепа прозрачной пластинкой и наносили удары с помощью специального аппарата на основе сжатого воздуха. В ходе исследования было установлено, что в момент удара мозг совершает вращательные и скользящие движения, направление которых зависит от точки приложения силы. Движения мозговых полушарий наблюдались преимущественно в сагиттальной плоскости. Было отмечено, что удары в лобно-затылочном направлении приводят к смещению мозговых структур в сагиттальной плоскости, а на перемещение мозга при травматическом воздействии существенно влияла подвижность головы. Максимальные изменения отмечались при нефиксированной голове.

В то же время Г.А. Пашиян с соавторами в монографии «Патоморфология и экспертная оценка повреждений головного мозга при черепно-мозговой травме» [20] утверждали, что повреждение чаще всего затрагивает плоскости между тканями различной плотности (соединение серого и белого вещества) и центр вращения мозга (ростральный отдел ствола). Локализация повреждения аксонов в стволе объясняется, прежде всего, тем, что головной мозг не фиксирован, поэтому при травматическом воздействии происходит некоторое его смещение. В свою очередь спинной мозг фиксирован корешками, что делает его устойчивым при вращении. На границе головного и спинного мозга располагается ствол, и это объясняет его преимущественное повреждение.

T. Gennarelli с соавт. [21] установили, что движение головы во фронтальной плоскости чаще приводит к серьезным аксональным повреждениям, тогда как движение ее в сагиттальной плоскости приводит к мягкому, в крайнем случае умеренному повреждению аксонов.

Несмотря на то что все вышеуказанные исследователи говорили о мгновенном разрыве аксонов под воздействием травмы, более поздние работы J. Povlishock с соавт. [22], как с участием экспериментальных животных, так и с использованием данных, полученных при аутопсии потерпевших с ЧМТ, показали, что патогенез травматически индуцированного аксонального повреждения является более сложным, чем первоначально предполагалось. Во многих случаях наблюдался каскад интрааксональных изменений, приводящий к прогрессирующему набуханию аксонов и последующему разрыву в период с 12 до 24 часов. D. Dolinak с соавт. [23] с помощью гистохимического и других гистологических методов

выяснили, что в момент травмы аксоны не рассекаются. Растяжение аксона приводит к его функциональному повреждению, которое заключается в травме микротрубочек и структуры нейрофиламентов. Цепь химических реакций в функционально поврежденном аксоне приводит к его постепенному отеку и разъединению. В частности, увеличивается проницаемость аксолеммы, и приток кальция запускает кальций-зависимые протеазы. Этот процесс еще сильнее повреждает аксон, что приводит к накоплению аксонального содержимого в месте разрушения. Сначала это приводит к набуханию (аксональные утолщения), а затем к полному разъединению и формированию аксональных шаров.

Наибольшие предпосылки для реализации указанных механизмов имеются при высокоскоростных дорожно-транспортных происшествиях, что определяет значимость изучения ДАП для реконструкции событий при проведении судебно-медицинских экспертиз. Однако имеются данные, свидетельствующие об ином механизме получения данного повреждения: в результате падения с большой высоты; повреждения, полученные при разбойном нападении [24; 25]. С. Niess с соавт. [26] приводят случай повреждения аксонов в результате передозировки наркотическими препаратами, когда при вскрытии была диагностирована субдуральная гематома, при отсутствии переломов костей черепа. В этом случае, по мнению авторов, причиной повреждения аксонов явилась гипоксия при действии на дыхательный центр наркотических веществ. Хотя эти данные представляются весьма сомнительными, так как авторы не приводят сведения катанеза, исключающие травму, однако исследования, опровергающие указанный механизм образования повреждений аксонов, отсутствуют.

M.J. Shkrum, D.A. Ramsay [27] считают нехарактерным обнаружение контактных повреждений при ДАП, но отмечают, что в некоторых случаях встречаются повреждения волосистой части головы, трещины костей черепа, субдуральные и субарахноидальные кровоизлияния или ушиб коры головного мозга. По мнению авторов, для ДАП более характерны очаговые кровоизлияния, расположенные в глубоких отделах белого вещества головного мозга (мозолистое тело, внутренняя капсула, верхние ножки мозжечка). При тяжелой степени ДАП взаимное движение между различными участками мозга приводит к разрыву аксонов вместе с мелкими кровеносными сосудами что, в свою очередь, ведет к множественным петехиальным кровоизлияниям в головном мозге, преимущественно локализующимся в белом веществе лобной доли. Это явление носит название «диффузный васкулярный ушиб», отражает тяжесть диффузной травмы мозга и имеет короткий период выживаемости (от нескольких минут до нескольких часов).

Изменение патоморфологической картины в головном мозге в зависимости от срока, прошедшего после получения травмы, нашло отражение в работе П.О. Ромодановского [28].

Так, при смерти в течение первых трех суток отмечается набухание мозга, мелкоочаговые и очаговые кровоизлияния в мозолистом теле, базальных ядрах, семиовальном центре, реже в стволе. При смерти спустя 1 неделю после травмы появляются признаки давности геморрагий в глубинные отделы. Спустя месяц обнаруживаются бурые кисты в области первичного повреждения белого вещества. А при сроке более 3 месяцев обнаруживаются признаки атрофии мозга, вентрикуломегалии, расширение субарахноидальных пространств. Для гистологической верификации ДАП автор предлагает комплекс методов окраски, которыми следует пользоваться с учетом сроков посттравматического периода. Основными из них являются методики, позволяющие обнаружить изменения осевых цилиндров (импрегнация серебром по Бильшовскому или Глису), миелиновых оболочек (импрегнация осмием по Марки для выявления ранней демиелинизации, окраска по Шпильмейеру для обнаружения поздней демиелинизации).

N. Davceva с соавт. [29] выделяют два основных признака, на основании которых можно поставить диагноз ДАП. Первый - это наличие диффузного повреждения аксонов белого вещества, и второй - широкая распространенность данного повреждения таким образом, что хотя бы одна поврежденная область располагается выше и одна ниже Tentorium cerebelli, обращая особое внимание на аксональные тракты (мозолистое тело, внутренняя капсула).

Исследования, проведенные S.J. Peerless, N.B. Rewcastle [30], показали, что для ДАП характерным является обнаружение поврежденных аксонов – аксональных утолщений или аксональных шаров – при микроскопическом исследовании. Аксональные утолщения обусловлены удлинением аксонов без разрыва и характеризуются участками утолщения аксонов, разделенными истонченными участками. Аксональные шары (шары Марки, терминальные, ретрагированные шары) встречаются в ранние сроки, после травмы (впервые их можно увидеть в течение двух часов после травмы, а максимального развития они достигают спустя 4 часа). Механизм их возникновения авторы объясняют вытеканием аксоплазмы из обоих концов поврежденного участка нервного волокна при разрыве с формированием булавовидных утолщений. На дистальном сегменте аксональные шары регистрируются лишь в течение 5-7 дней, тогда как на проксимальном сегменте регулярно встречаются в течение многих месяцев и даже лет после травмы, в том случае, если тело клетки выживает. Однако, по мнению В. Кауг с соавт. [31], аксональные шары не являются строго специфичными для травматического генеза повреждения аксонов. Их появление возможно, например, при гипоксии и отсутствии травмы головы.

В работе Г.А. Пашиняна с соавт. [20] отмечается, что с 5-го дня после травмы определялись участки ранней дегенерации белого вещества в областях первичных

повреждений. Со второй недели выявлялись выраженные дегенеративные изменения в зонах повреждений и начальные признаки вторичной посттравматической дегенерации с образованием зернистых шаров. При сроке более двух недель появлялись выраженные дегенеративные изменения нервной ткани как в зонах повреждения белого вещества, так и на отдалении. При сроке более месяца в зонах первичных повреждений определялась демиелинизация аксональных структур. При переживании травмы более 3 месяцев наблюдалась диффузная вторичная дегенерация нервной ткани, спинного мозга и в периферической нервной системе.

Помимо вышеуказанных, высокоинформативным методом диагностики (прижизненным и посмертным) является определение биомаркеров повреждения головного мозга. Исходя из анализа исследований, посвященных биомаркерам, проведенного L. Pava, G. Robinson [32], можно сделать вывод, что специфических маркеров ДАП до сих пор не найдено, а результаты многочисленных исследований противоречивы. Но, несмотря на это, исследователи утверждают, что простота использования, точная ранняя диагностика как прижизненно, так и посмертно диктует необходимость в продолжении исследований в отношении биомаркеров повреждения мозга.

Х.Н. Chen с соавт. [13] и А. Frati с соавт. [33] предлагают «золотым стандартом» диагностики ДАП считать выявление β -APP белков. Предшественники бета-амилоида (amyloid precursor protein, APP) - это трансмембранные белки, в больших количествах локализующиеся в синаптических мембранах. Их функция пока остается неизвестной. В результате их протеолиза образуются амилоид- β 1-40 и амилоид- β 1-42. После ЧМТ продукты протеолиза APP и активированная капсаза-3, а также другие протеолитические ферменты обнаруживаются в аксонах и теле нейрона. Иммуногистохимическим (ИГХ) методом, с помощью антител к β -APP, идентифицируют пораженные аксоны уже через 2-3 часа после травмы. Они остаются видимыми при ИГХ-исследовании длительное время - до 6 месяцев. Следует отметить, что, по данным М. Lambri с соавт. [34] и R. Reichard с соавт. [35], имеются определенные морфологические закономерности распределения иммунореактивных аксонов, позволяющие на микроскопическом уровне отличить травматическое повреждение аксонов от других видов повреждения (гипоксия и т.д.).

J. Beaudeau с соавт. [36] описывает другой пример биомаркера повреждения мозга - белок S-100. Это кальций-связывающий белок, секретируемый преимущественно глиальными клетками. Структурное повреждение этих клеток вызывает утечку этого белка во внеклеточное пространство, затем в спинномозговую жидкость и его дальнейшее поступление в кровоток. Таким образом, повышение концентрации белка S-100 было предложено в качестве индекса повреждения ткани головного мозга. В настоящее время

обсуждается возможность синтеза данного белка другими тканями (например, адипоцитами) [14].

Были обнаружены предиктивные способности нейрон-специфической енолазы – внутриклеточного фермента центральной нервной системы, локализующегося в клетках нейроэктодермального происхождения. Это делает его высокоспецифичным маркером повреждения таких клеток. Однако чаще его используют в диагностике различных злокачественных новообразований [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Е. Thelin с соавт. [37] обратили внимание, что изменение концентрации белка S-100 было лучшим предиктором травмы головного мозга по сравнению с изменением концентрации нейрон-специфической енолазы. Несмотря на это, оба биомаркера обладают предиктивной способностью независимо друг от друга; способности нейрон-специфической енолазы ограничены при наличии белка S-100, т.к. между ними имеется высокая зависимость. Более того, нейрон-специфическая енолаза в большей степени коррелирует с мультитравмой, однако эффект экстрацеребральной травмы, по-видимому, ограничен первыми 48 часами. Из вышесказанного можно сделать вывод, что хотя оба биомаркера независимо коррелируют с ЧМТ, белок S-100 является более точным предиктором травмы головного мозга и, возможно, более клинически полезным биомаркером, чем нейрон-специфическая енолаза.

В качестве биомаркера повреждения L. Pava с соавт. [39] в своих исследованиях рассматривают глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP). GFAP – это член семейства белков цитоскелета, промежуточный филамент в зрелых астроцитах. Появление его в сыворотке крови является предиктором поражения различных структур мозгового вещества. Помимо этого, стабильно высокий уровень GFAP в течение 2 дней после травмы значительно повышает риск летального исхода у пациентов.

Еще одним предиктором повреждения ткани мозга является альфа-II-спектрин. Альфа-II-спектрин – это компонент цитоскелета нейронов коры головного мозга, субстрат для кальций-активируемых цистеиновых протеиназ (калпаин, капсаза-3). Обнаруживается также в пресинаптических окончаниях или в субаксономном компартменте аксонов. Протеиназы являются основными факторами, вызывающими некротические и апоптотические процессы в клетках при ишемии и травме головного мозга, соответственно. Они активируются после травмы и расщепляют спектрин, в результате в цереброспинальной жидкости и тканях мозга значительно повышается концентрация спектрина и продуктов его распада (SBDPs145 – производное калпаина, SBDPs120 – производное капсазы-3). Средняя концентрация SBDPs145 достигает своего пика рано (в течение 6 часов после травмы) и снижается медленно (в течение 7 дней). SBDPs120 показывает устойчивый подъем, который

сохраняется в течение как минимум 7 дней, тогда как пик концентрации приходится на 5-е сутки. На 2-3-е сутки после ЧМТ уровень альфа-II-спектрина достигает максимума [40; 41].

Рассматривается возможность применения расщепленного тау-белка (MAP-tau) в качестве биомаркера повреждения мозга. Он представляет собой фосфопротеин, ассоциированный с микротрубочками. Чаще всего встречается в нейронах ЦНС, локализуется в аксональном компартменте. В результате повреждения аксонов MAP-tau подвергается протеолизу и получает доступ к спинномозговой жидкости и сыворотке крови. В течение первых 24 часов уровень MAP-tau достигает своего пика, затем постепенно снижается в течение 7 суток [42].

Другие потенциальные биомаркеры при ЧМТ: убиквитин С-терминальная гидролаза L1 (ubiquitin C-terminal hydrolase, UCH-1), воспалительные цитокины и др., изучены недостаточно и не являются диагностически значимыми.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ публикаций результатов исследований ДАП показал отсутствие сформированного, научно обоснованного алгоритма применения клиничко-морфологических критериев судебно-медицинской диагностики данной патологии в случаях тяжелой черепно-мозговой травмы. Это свидетельствует о необходимости проведения исследований для поиска комплексного решения данного вопроса с применением различных методов исследования (анализ клинической картины, морфологических, гистологических изменений и биомаркеров) в случаях с подозрением на ДАП в судебно-медицинской практике.

Список литературы

1. Арефьева Е.Г., Гатин Д.В., Мошнегуц С.В., Рохленко О.В., Ушаков А.В., Шалякин К.Л. Диффузное аксональное повреждение: кт-картина и клинические наблюдения // Медицинская визуализация. 2012. № 1. С. 45-50.
2. Арушанян М.Ю. Диффузное аксональное повреждение головного мозга // Евразийское Научное Объединение. 2019. № 6-3 (52). С. 173-176.
3. Лихтерман Л.Б. Диффузное аксональное повреждение головного мозга // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016. № 1. С. 44-51.
4. Храпов Ю.В., Поройский С.В. Роль биомаркеров повреждения вещества головного мозга в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозировании исходов тяжелой черепно-мозговой травмы. // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2013. № 3(39). С. 10-20.

5. Senuakova O.V., Galanine V.E., Krylov A.S., Petraikin A.V., Akhadov T.A., Sidorin S.V. Diffuse axonal injury lesion segmentation using contouring algorithm. In: Proceedings of GraphiCon. 2011. P 84–87.
6. Vieira R.M., Paiva, W.S., Oliveira D. V., Teixeira M. J., Andrade A. F. Diffuse Axonal Injury: Epidemiology. Outcome and Associated Risk Factors. *Frontiers in Neurology*. 2016. vol. 7. no. 178. P. 1-12.
7. Xie Y., Tao X. White matter lesion segmentation using machine learning and weakly labeled MR images. In: *Proceeding of SPIE*. 2011. no. 7962. P. 132-141.
8. Петряйкин А.В., Ахадов Т.А., Сеньюкова О.В., Крылов А.С. Алгоритм идентификации очагов диффузно-аксонального повреждения у больных с черепно-мозговой травмой // *Нейроимиджинг и магнитоэнцефалография: фундаментальные исследования и клиническая практика: сборник трудов международного симпозиума*. М., 2012. С 92–94.
9. Сафронова Е.С. Диффузное аксональное повреждение мозга - современные представления о патогенетических механизмах и перспективах фармакотерапии // *Забайкальский медицинский вестник*. 2013. № 1. С. 206-213.
10. Сафронова Е.С., Юнцев С.В., Белозерцев Ю.А. Поиск противосудорожных средств с многофакторным нейропротекторным действием для терапии диффузной аксональной травмы мозга // *Вестник Забайкальского государственного университета*. 2013. № 4. С. 59-65.
11. Сафронова Е.С., Белозерцев Ю.А., Юнцев С.В. Нейропротекторные свойства снотворных средств при диффузном аксональном повреждении мозга // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2016. Т. 145. № 6. С. 19-22.
12. Колударова Е.М., Тучик Е.С. Аспекты посмертной диагностики диффузного аксонального повреждения мозга // *Вестник судебной медицины*. 2019. Т. 8. № 3. С. 44-49.
13. Chen X.H., Siman R., Iwata A., Meaney D.F., Trojanowski J.Q., Smith D.H. Long-term accumulation of amyloid-beta, beta-secretase, presenilin-1, and caspase-3 in damaged axons following brain trauma. *Am. J. Pathol.* 2004. vol. 165. no. 2. P. 357-371.
14. Netto C.B., Conte S., Leite M.C., Pires C., Martins T.L., Vidal P., Benfato M.S., Giugliani R., Gonçalves C.A. Serum S100B protein is increased in fasting rats. *Arch. Med. Res.* 2006. vol. 37. no. 5. P. 683–686.
15. Hostiuc S., Pirici D., Negoii I., Ion D.A., Ceausu M. Detection of diffuse axonal injury in forensic pathology. *Romanian Journal of Legal Medicine*. 2014. vol. 22. no. 3. P. 145-152.
16. Adams J.H., Graham D.I., Murray L.S., Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Ann. Neurol.* 1982. vol. 12. no. 6. P. 557-563.
17. Strich S.J. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J. Neurol. Neurosurg Psychiat.* 1956. vol. 19. no. 69. P. 163-185.

18. Holbourn A.H. Mechanics of Head Injury. *Lancet*. 1943. vol. 2. no. 242. P. 438-441.
19. Pudenz R.H., Shelden C.H. Craniel trauma and brain movement. *J. Neurosurg.* 1946. vol. 3. P. 487-505.
20. Пашинян Г.А., Касумова С.Ю., Добровольский Г.Ф., Ромодановский П.О. Патоморфология и экспертная оценка повреждений головного мозга при черепно-мозговой травме. Москва, Ижевск.: Изд-во «Экспертиза». 1994. 134 с.
21. Gennarelli T.A., Thibault L.E., Adams J.H., Graham D.I., Thompson C.J., Marcincin R.P. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate *Ann. Neurol.* 1982. vol. 12. no. 6. P. 564-574.
22. Povlishock J.T., Christman C.W., The Pathobiology of Traumatically Induced Axonal Injury in Animals and Humans: A Review of Current Thoughts. *Journal of neurotrauma.* 1995. vol. 12. no. 4. P. 555-564.
23. Dolinak D., Matshes E.W., Lew E.O. *Forensic Pathology: Principles and Practice (1st edn).* USA: Elsevier Academic Press. 2005. P. 442-446.
24. Adams J.H., Doyle D., Graham D.I., Lawrence A.E., McLellan D.R.. Diffuse axonal injury in head injuries caused by a fall. *Lancet*. 1984. vol. 324. no.8417. P. 1420-1422.
25. Graham D.I., Clark J.C., Adams J.H., Gennarelli T.A. Diffuse axonal injury caused by assault. *J. Clin. Pathol.* 1992. vol. 45. no. 9. P. 840–841.
26. Niess C, Grauel U, Toennes S.W., Bratzke H. Incidence of axonal injury in human brain tissue. *Acta Neuropathol.* 2002. vol. 104. no. 1. P. 79-84.
27. Shkrum M.J., Ramsay D.A. *Forensic Pathology of Trauma: Common Problems for the Pathologists.* (1st edn). Totowa New Jersey: Humana Press. 2007. P. 558-565.
28. Ромодановский П.О. Некоторые аспекты диффузного аксонального повреждения мозга при травме головы // *Судебно-медицинская экспертиза.* 2013. №3. С. 18-20.
29. Davceva N., Basheska N., Balazic J. Diffuse Axonal Injury – A Distinct Clinicopathological Entity in Closed Head Injuries. *J. Forensic Med Pathol.* 2015. vol. 36. no. 3. P. 127-133.
30. Peerless S.J., Rewcastle N.B. Shear Injuries of the Brain. *The Canadian Medical Association.* 1967. vol. 96. no. 10. P. 577-582.
31. Kaur B., Ruttu G.N., Timperley W.R. The possible role of hypoxia in the formation of axonal bulbs. *J. Clin. Pathol.* 1999. vol. 52. no. 3. P. 203–209.
32. Papa L., Robinson G. Use of biomarkers for diagnosis and management of traumatic brain injury patients. *Expert Opinion on Medical Diagnostics.* 2008. vol. 2. no. 8. P. 937-945.
33. Frati A., Cerretani D., Fiaschi A.I., Frati P., Gatto V., Russa R., Pesce A., Pinchi E., Santurro A., Frascchetti F., Fineschi V. Diffuse Axonal Injury and Oxidative Stress: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. vol. 18. no. 2. P. 1-20.

34. Lambri M., Djurovic V., Kibble M., Cairns N., Al-Sarraj S. Specificity and sensitivity of beta APP in head injury. *Clin. Neuropathol.* 2001. vol. 20. № 6. P. 263–271.
35. Reichard R.R., Smith C., Graham D.I. The significance of beta-APP immunoreactivity in forensic practice. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2005. vol. 31. no. 3. P. 304–313.
36. Beaudoux J., Dequen L., Foglietti M. Pathophysiologic aspects of S-100beta protein: a new biological marker of brain pathology. *Ann. de biologie Clinique.* 1999. vol. 57. no. 3. P. 261-272.
37. Isgro A., Bottoni P., Scatena R. Neuron Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015. vol. 867. P. 125-143.
38. Thelin E.P., Nelson D.W., Bellander B.M. Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity. *Critical Care.* 2016. vol. 20. no. 1. P. 1-15.
39. Papa L., Lewis L.M., Falk J.L., Zhang Z., Silvestri S., Giordano P., Brophy G.M., Demery J.A., Dixit N.K., Ferguson I., Liu M.C., Mo J., Akinyi L., Schmid K., Mondello S., Robertson C.S., Tortella F.C., Hayes R.L., Wang K.K. Elevated levels of serum glial fibrillary acidic protein breakdown products in mild and moderate traumatic brain injury are associated with intracranial lesions and neurosurgical intervention. *Annals of Emergency Medicine.* 2012. vol. 59. no. 6. P. 471-483.
40. Краснов А.В. Астроцитарные белки головного мозга: структура, функции, клиническое значение // *Неврологический журнал.* 2012. №17. С. 37-42.
41. Mondello S., Robicsek S.A., Gabrielli A., Brophy G. M., Papa L., Tepas J., Robertson G., Buki A., Scharf D., Mo J., Akinyi L., Muller U., Wang K.K.W., Hayes R. L. α II-spectrin breakdown products (SBDPs): diagnosis and outcome in severe traumatic brain injury patients. *Journal of Neurotrauma.* 2011. vol. 27. no. 7. P. 1203-1213.
42. Yokobori S., Hosein K., Burks S., Sharma I., Gajavelli S., Bullock R. Biomarkers for the Clinical Differential Diagnosis in Traumatic Brain Injury-A Systematic Review. *CNS Neuroscience & Therapeutics.* 2013. vol. 19. no. 8. P. 556-565.