

**КОЛУДАРОВА**

**Екатерина Мстиславовна**

**МЕТОДОЛОГИЯ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ  
ДИФФУЗНОГО АКСОНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ  
ГОЛОВНОГО МОЗГА**

3.3.5. Судебная медицина (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России)

**Научный консультант:**

**ТУЧИК Евгений Савельевич**

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации

**Официальные оппоненты:**

**Попов Вячеслав Леонидович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и правоведения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный деятель науки России, заслуженный врач Российской Федерации

**Савченко Сергей Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач – судебно-медицинский эксперт организационно-методического отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы»

**Дубровин Иван Александрович** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.057.01 (Д 208.070.01) на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125284, г. Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <http://rc-sme.ru> ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, доцент

**Нагорнов Михаил Николаевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) имеет важнейшее медицинское и социально-экономическое значение [Лихтерман Л. Б. и др., 2016; Feigin V. L. et al., 2019; Luc M. et al., 2021]. По данным S. L. James и соавт. (2019), в 2016 году количество пострадавших от ЧМТ в мире составило 27,1 миллионов случаев. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире от ЧМТ погибают 1,5 миллиона человек преимущественно лиц молодого и среднего возраста, а 2,4 миллиона становятся инвалидами [Никифоров М. В., Королев А. А., 2020]. Частота ЧМТ в Российской Федерации в среднем составляет 4-4,5 случая на 1000 населения в год [Пурас Ю. В. и др., 2012; Крылов В. В. и др., 2018]. По данным НИИ скорой помощи им. Склифосовского число госпитализированных с ЧМТ пациентов в городе Москве составляет от 10000 до 13000 в год [Крылов В. В. и др., 2022]. Наблюдающийся рост техногенных катастроф, дорожно-транспортных происшествий, терроризма, военных конфликтов и стихийных бедствий приводит к ежегодному увеличению числа пострадавших от ЧМТ в среднем на 2% [Сабиров Д. М. и др., 2019].

ЧМТ встречается часто при судебно-медицинской экспертизе трупа, основными вопросами которой являются определение характера и давности травмы, требующие экспертной оценки [Науменко В. Г., Грехов В. В., 1975; Корсаков С. А., 1992; Пашиных Г. А., 1996; Солохин А. А., Солохин Ю. А., 1997; Попов В. Л., 2020; Недугов Г. В., 2020; Зориков О. В. и др., 2021]. Судебно-медицинским аспектам ЧМТ посвящено значительное количество научных работ [Потемкин А. М., 1975; Исаков Ю. Л., 1977; Попов В. Л., 1988; Ромодановский П. О., 1996; Пушаков С. М., 1997; Недугов Г. В., 2020; Шай А. Н. и др., 2018; Ковалев А. В. и др., 2019; Витер В. И. и др., 2020; Leestma J. E., 2009; Aromatario M. et al., 2021], однако остается недостаточно изученной такая отдельная ее форма, согласно современной классификации ЧМТ [Лихтерман Л. Б., 2015], как диффузное аксональное повреждение [Колударова Е. М., Тучик Е. С., 2019; Rungruangsak K., Poriswanish N., 2021].

Диффузное аксональное повреждение (ДАП) присутствует примерно в 50% случаев тяжелой ЧМТ [Angelova P. et al., 2021], его диагностика – сложная судебно-медицинская задача, особенно в случаях гибели пострадавших в условиях неочевидности без оказания медицинской помощи или в первые часы и сутки после травмы. Трудности диагностики ДАП обусловлены в ряде случаев отсутствием каких-либо значимых для генеза смерти макроскопически выявляемых при аутопсии повреждений черепа, головного мозга и его оболочек [Ромодановский П. О., 1990; Попов В. Л., 2020; Geddes J. F. et al., 2000] или минимальными морфологическими проявлениями травмы головы, особенно в ее остром периоде [Ромодановский П. О., 1996], при которых гистологическое исследование, проведенное даже с применением современных методов, не вносит диагностической ясности [Колударова Е. М., Тучик Е. С., 2020].

Одним из важных аспектов судебно-медицинской экспертизы ЧМТ является установление давности ее образования [Науменко В. Г., Митяева Н. А.; 1980; Хижнякова К. И., 1983; Витер В. И. и др., 2018; Богомолов Д. В. и др., 2021; Пиголкин Ю. И. и др., 2021]. Общие представления о ДАП с длительным посттравматическим периодом понятны и не вызывают принципиальных возражений у клиницистов и судебных медиков, однако мнения исследователей о морфологии ДАП первых 3-х суток острого посттравматического периода часто не совпадают [Касумова С. Ю., 1998; Лебедев В. В., Волков П. В., 2005; Колударова Е. М., Тучик Е. С., 2022; Oehmichen M. et al., 2006; Tang-Schomer M. D. et al., 2012; Hostiuc S. et al., 2014; McGinn M. J., Povlishock J. T., 2016; Chen Q. et al., 2022]. Это объясняется недостаточным объемом объективных и доказательных морфологических диагностических критериев ДАП и отсутствием целенаправленных исследований реактивных изменений в головном мозге в ранние сроки переживания травмы, которую возможно было бы оценить в повседневной экспертной практике на светооптическом уровне.

Посттравматическая реакция, развивающаяся при ДАП в течение первых 3-х суток после травмы головы, в основном изучалась на экспериментальных моделях животных [Pettus E. H., Povlishock J. T., 1996; Maxwell W. L. et al., 1997; Weber M. T. et al., 2019]. Результаты их исследования позволили получить общее представление о характере реактивных изменений в мозге в этот посттравматический период, однако они не могут однозначно применяться в судебно-медицинской экспертизе трупа, особенно при гибели пострадавшего в условиях неочевидности, когда возникает необходимость диагностики ДАП первых часов его развития, а реактивные изменения в этот временной промежуток недостаточно изучены.

Экспертная оценка ЧМТ, по мнению исследователей [Вермель И. Г., 1979; Ширинский П. П., Громов А. П., 1982; Попов В. Л., 1988; Ардашкин А. П., 2004], должна базироваться на единых методологических подходах с унифицированной интерпретацией имеющихся данных. Однако до настоящего времени отсутствует единый методологический подход посмертной диагностики ДАП, подразумевающий научно обоснованную организацию упорядоченных и согласованных экспертных действий, направленных на поиск диагностически значимых морфологических признаков, которые могут рассматриваться как объективные и доказательные критерии этой формы ЧМТ [Попов В. Л., 2020; Bertozzi G. et al., 2020]. Также недостаточно эффективны существующие способы посмертного изучения некоторых отделов головного мозга, в частности часто повреждаемого при ДАП мозолистого тела, целенаправленного его изъятия для гистологического исследования, а также не предложен рациональный комплекс гистологических методов, позволяющий получить доказательные результаты на светооптическом уровне. Кроме того, отсутствует четкий алгоритм проведения судебно-медицинской экспертизы трупов лиц с травмой головы с ДАП или подозрением на него, смерть которых наступила в условиях неочевидности.

Для разрешения указанных задач, являющихся актуальными и имеющих важное значение для теории и экспертной практики, требовалось проведение настоящего диссертационного исследования, направленного на разработку научно обоснованного методологического подхода судебно-медицинской диагностики ДАП первых 3 суток острого посттравматического периода и определения его давности.

### Степень разработанности темы исследования

ДАП относят к тяжелой форме ЧМТ [Лихтерман Л. Б. и др., 2019; Rungruangsak K., Poriswanish N., 2021], которая характеризуется развитием комы непосредственно после травмы головы [Потапов А. А., 1989], клиническими неврологическими стволовыми симптомами [Коновалов А. Н., 1992; Лихтерман Л. Б., 2009]. Прижизненная инструментальная диагностика часто не позволяет визуализировать у пострадавших с ДАП кровоизлияния в головной мозг [Лебедев В. В., Крылов В. В., 2000; Яриков А. В. и др., 2020; Kim J. J., Gean A. D., 2011]. Многомерная магнитно-резонансная томография, по мнению D. Benjamini и соавт. (2021), является перспективным методом выявления ДАП.

Патоморфологическая картина ДАП имеет определенные особенности и проявляется в глубинных отделах головного мозга диффузным повреждением аксонов (первичная и вторичная аксотомия), не всегда сопровождающимся точечными и мелкоочаговыми кровоизлияниями [Ромодановский П. О., 1990; Касумова С. Ю., 1998; Strich S. J., 1956; Johnson V. E., 2013; Karakaya D., Işıkay A. İ., 2021]. При этом многими авторами [Ромодановский П. О., 1990; Пашиян Г. А. и др., 1994; Касумова С. Ю., 1998; Blumbergs P. C. et al., 1989; Benjamini D. et al., 2021] было установлено, что повреждения наиболее часто располагаются в мозолистом теле. Однако в нем не установлена точная анатомо-топографическая локализация первичных травматических повреждений, не изучена их детальная морфологическая характеристика с учетом взаимосвязи с анатомическим строением и гистоархитектоникой мозолистого тела, единое представление о которой отсутствует. К тому же существующие способы секционного исследования мозолистого тела и изъятия его для гистологического исследования оказались недостаточно эффективными для целей дифференциальной диагностики ДАП.

Приоритетным методом определения состояния аксонов остается иммуногистохимический (ИГХ), однако не установлены маркеры травматического повреждения аксонов, первичной и вторичной аксотомии [Горностаев Д. В. и др., 2017; Федулова М. В. и др., 2022; Palmieri M. et al., 2021].

Согласно клиническим рекомендациям «Очаговая травма головного мозга», разработанным ассоциацией нейрохирургов России и утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации (2022), периодизация течения ЧМТ, как содержательно-временной характеристики динамики ее проявления, основана на клинических, патофизиологических и морфологических критериях; временная протяженность острого периода ДАП составляет до 8-10 недель. Однако для целей судебно-медицинской практики особенно актуальным остается вопрос диагностики и определения давности ДАП в первые часы и первые 3-е суток острого периода ЧМТ.

Имеющиеся научные исследования касались либо клинико-морфологических признаков, предложенных для судебно-медицинской диагностики ДАП лиц, умерших в стационаре на 3-и сутки после травмы [Ромодановский П. О., 1990], либо обобщенных признаков реактивных процессов или их отдельных характеристик без выделения временных периодов, рекомендованных в качестве ориентировочных для использования в экспертной практике при определении давности ЧМТ [Касумова С. Ю., 1998; Герасименко А. И., Поливода Е. Г., 2013;

Davceva N. et al., 2012; Johnson V. E. et al., 2013], а данные экспериментальных исследований на животных не могут быть использованы в судебно-медицинской экспертизе трупа человека [Chen Q. et al., 2022].

Отсутствует единый методологический подход и критерии посмертной судебно-медицинской диагностики ДАП первых 3-х суток острого посттравматического периода.

Вышеуказанные проблемы определили актуальность и необходимость объективизации диагностических критериев ДАП и давности посттравматического периода первых 3-х суток путем проведения комплексного исследования на основе методологического подхода и научного его обоснования.

#### **Цель исследования**

Разработать научно обоснованный методологический подход и критерии посмертной судебно-медицинской диагностики диффузного аксонального повреждения головного мозга и давности посттравматического периода первых 3-х суток на основе комплексного исследования.

#### **Задачи исследования**

1. Дать медико-социальную характеристику потерпевшим от ДАП и погибшим в течение первых 3-х суток после травмы по материалам судебно-медицинских исследований трупов.

2. Провести анализ клинических проявлений первых 3-х суток острого периода ДАП по медицинской документации пострадавших, умерших в стационаре.

3. Установить макроскопические признаки ДАП по данным судебно-медицинских исследований трупов.

4. Установить качественные и количественные диагностические показатели патоморфологических изменений в мозолистом теле в первые 3-е суток после травмы, характеризующие ДАП, с учетом его строения и гистоархитектоники.

5. На основании сравнительного анализа и обобщения результатов исследований погибших от ДАП и умерших от иных причин разработать дифференциально-диагностические морфологические критерии ДАП.

6. Для определения давности ДАП первых 3-х суток острого посттравматического периода провести сравнительный анализ и оценку реактивных изменений в мозолистом теле, характеризующих его временные интервалы.

7. Разработать научно обоснованный методологический подход судебно-медицинской диагностики ДАП и давности посттравматического периода первых 3-х суток.

8. Разработать алгоритм экспертных действий при судебно-медицинской экспертизе трупа лица, погибшего от ДАП или при подозрении на него.

#### **Научная новизна исследования**

На основании проведенного комплексного исследования впервые для целей судебно-медицинской экспертизы разработан оригинальный научно обоснованный методологический подход и критерии посмертной диагностики ДАП и давности посттравматического периода первых 3-х суток с использованием совокупности общепринятых классических, современных высокоинформативных и специально разработанных оригинальных методов.

Впервые в мозолистом теле, как наиболее часто повреждаемой структуре головного мозга, установлен диагностический маркер ДАП, его точная анатомо-топографическая локализация и морфологические характеристики.

Предложен для практики алгоритм экспертных действий, направленных на объективизацию и доказательность посмертной судебно-медицинской экспертизы лиц, погибших от ДАП или при подозрении на него, на основе научно обоснованных диагностических критериев, подтвержденных патентом на изобретение RU № 2737580 С1 «Способ посмертной диагностики диффузного аксонального повреждения мозга и определение его давности».

Впервые установлен комплекс качественных и количественных макро- и микроскопических дифференциально-диагностических признаков первичных травматических повреждений, патогномичный для ДАП первых 3-х суток острого периода, экспертная оценка которого доступна при секционном исследовании трупа и световой микроскопии.

Впервые установлены дифференциальные диагностические критерии определения давности ДАП первых 3-х суток на основе совокупности изменений нейрон-глио-сосудистого модуля и проявлений нейровоспалительной реакции, для выявления которых целесообразно применение ИГХ метода с антителами к нейрофиламентам, эффективного для оценки изменений в отростках нейронов, и традиционной гистологической окраски гематоксилином и эозином для визуализации ретракционного шара как маркера аксотомии.

На светооптическом уровне установлены закономерности строения структур и гистоархитектоники мозолистого тела и покрывающего его серого покрова, содержащего нейроны, которые необходимо учитывать при диагностике ДАП и определении его давности.

Доказано, что при ДАП посттравматическая реакция отличается от общепризнанной при очаговой форме ЧМТ, что имеет важное дифференциальное диагностическое значение.

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

На основе полученных результатов исследования установлены патогномичный морфологический комплекс и диагностический маркер ДАП, разработан оригинальный научно обоснованный методологический подход посмертной судебно-медицинской диагностики ДАП и давности посттравматического периода первых 3-х суток.

Для исследования трупа лица, погибшего от ДАП или при подозрении на него, предложен алгоритм экспертных действий в виде последовательности решения задач, предусматривающих комплексную оценку диагностических признаков на основе применения разработанных оригинальных способов макро- и микроскопического исследований головного мозга, в частности мозолистого тела, эффективных и рациональных гистологических методик, позволяющих на светооптическом уровне объективизировать ДАП и его давность, что повысит доказательность экспертных выводов при смертельной ЧМТ.

Полученные результаты исследования могут быть использованы в повседневной практике врачей – судебно-медицинских экспертов учреждений судебно-

медицинской экспертизы всех уровней независимо от ведомственной принадлежности, а также специалистов, выполняющих лечебно-диагностические мероприятия пострадавшим с травмой головы, и исследователей, занимающихся проблемами травмы и заболеваний головного мозга.

Применение предложенного методологического подхода судебно-медицинской диагностики трупов лиц, погибших от ДАП, не требует дополнительных материальных, трудовых и временных затрат на проведение экспертиз и позволит однозначно дать научно обоснованные и мотивированные ответы на поставленные следствием вопросы.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Основу методологии исследования составили изучение отечественной и зарубежной литературы о современном состоянии диагностики ДАП и существующих проблемах, проведение сравнительного анализа и обобщение полученных результатов комплексного морфологического исследования аутопсийного материала, их статистическая обработка. Для достижения цели и выполнения задач исследования, помимо традиционных морфологических методов, был применен ИГХ метод, использующийся в повседневной работе гистологических отделений ГБУЗ г. Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы» (Бюро судмедэкспертизы) и ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России.

Методы диссертационной работы были одобрены решением Комитета по этике ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России (протокол № 2 от 25.09.2020 г.).

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. ДАП как отдельная форма ЧМТ характеризовалось повреждением глубоких структур мозга, преимущественно мозолистого тела на участке от колена до середины его ствола, проявлялось патогномичным морфологическим комплексом, включающим ректические кровоизлияния, внутриклеточные изменения отростков нейронов и аксотомию, специфичную нейровоспалительную реакцию.

2. Для диагностики ДАП следует применять предложенный оригинальный способ исследования мозолистого тела, рациональную схему его изъятия и сегментации для проведения гистологического исследования.

3. Объективизацию ДАП проводят на основе оценки качественных и количественных дифференциально-диагностических морфологических критериев ДАП с учетом выявленных закономерностей строения и гистоархитектоники мозолистого тела и покрывающего его серого покрова, сопутствующих иных травм, отравлений, соматических заболеваний и фоновых состояний организма.

4. Определение конкретного временного интервала первых 3-х суток острого посттравматического периода ДАП должно осуществляться по совокупности установленных дифференциально-диагностических критериев патоморфологических изменений нейрон-глио-сосудистого модуля и проявлений особенной нейровоспалительной реакции.

5. Разработанный алгоритм судебно-медицинской экспертизы трупа лица, погибшего от ДАП или при подозрении на него, в том числе при обнаружении трупа в условиях неочевидности, позволяет объективизировать ДАП и его давность.



6. Посмертная диагностика и определение давности ДАП первых 3-х суток острого посттравматического периода доступны при световой микроскопии с применением окраски гематоксилином и эозином, ИГХ метода с антителами к нейрофиламентам и морфометрии.

#### **Связь работы с научными программами, планами, темами**

Диссертационная работа выполнялась в соответствии с научно-исследовательской программой ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России и планом государственного задания на 2021-2023 годы на осуществление научных исследований и разработок на тему прикладного научного исследования «Судебно-медицинская диагностика механической травмы мягких тканей и головного мозга (ДАП) современными морфологическими методами».

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России (протокол № 3 от 29.09.2020 г.).

#### **Обоснованность и степень достоверности полученных результатов**

Достоверность и объективность полученных результатов, обоснованность выводов научной работы подтверждены достаточным объемом исследованного материала, адекватностью использованных информативных традиционных и современных морфологических методов исследования.

Разработанные практические рекомендации научно обоснованы полученными результатами исследования и проверены на анонимном практическом экспертном материале.

Первичная документация и материалы статистической обработки проверены, признаны достоверными, подлинными и соответствующими содержанию диссертационной работы (акт проверки первичной документации от 25.07.2022 г.).

#### **Апробация результатов диссертации**

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании расширенной научной конференции ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России (протокол № 2 от 21.10.2022 г.).

#### **Обсуждение основных положений диссертации**

Основные положения диссертационной работы представлены на практических семинарах и конференциях Бюро судмедэкспертизы (2015-2017); на заседаниях Ученого совета ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России (2020-2022); на Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием: «Декабрьские чтения по судебной медицине в РУДН: Актуальные вопросы судебной медицины и общей патологии» (Москва, 2019), «Вехи истории Российского центра судебно-медицинской экспертизы. К 90-летию со дня образования» (Москва, 2021); конференции, посвященной памятной дате Института (60-летию НИИ морфологии человека) (Москва, 2021); Международном конгрессе «Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики – 2022» (Москва, 2022); Международной конференции «3rd International Caparica Conference in Translational Forensics 2022» (Portugal, Caparica, 2022).

#### **Внедрение результатов исследования**

Разработанные методологический подход и комплекс технологий посмертной судебно-медицинской диагностики ДАП и его давности, включающие приме-

нение предложенного способа секционного исследования мозолистого тела, его рационального изъятия для гистологического исследования, эффективных традиционных и современных гистологических методик, позволяющих при световой микроскопии на основании качественных и количественных показателей морфологических критериев объективизировать ДАП и давность первых 3-х суток острого посттравматического периода, внедрены в практическую работу врачей – судебно-медицинских экспертов ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России, ГБУЗ г. Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы», ГБУЗ Республики Коми «Бюро судебно-медицинской экспертизы», ГБУЗ Амурской области «Амурское бюро судебно-медицинской экспертизы», ГАУЗ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Республики Татарстан», ГАУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы Свердловской области», БУЗ Удмуртской Республики «Бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», КУЗ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Бюро судебно-медицинской экспертизы», ГКУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы Ямало-Ненецкого автономного округа».

Основные положения результатов научного исследования используются в обучении студентов, клинических ординаторов и аспирантов профильной дисциплины, а также в рамках последиplomного образования на семинарах и курсах повышения квалификации врачей по специальности «Судебно-медицинская экспертиза» ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России, на кафедрах судебной медицины с курсом судебной гистологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», судебной медицины им. П. А. Минакова ФГАОУ ВО Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России, кафедре профилактической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный университет».

#### **Личный вклад автора**

Автором разработаны концепция, план и дизайн научного исследования, осуществлены поиск и изучение научной литературы по теме исследования, выполнен анализ результатов судебно-медицинских экспертных исследований трупа. Общедолевой вклад автора в выполнении работы составил 95%. Лично автором при секционном исследовании трупов изучено мозолистое тело с изъятием для гистологических исследований, осуществлен рациональный выбор гистологических методов и методик, в полном объеме проведено микроскопическое исследование биоматериала, морфометрия и фотодокументирование. Автор лично сформировал базу данных результатов секционного и лабораторных исследований, провел их интерпретацию на основе статистического анализа и обобщения. Автором подготовлены рукописи всех публикаций по теме диссертации, разработаны оригинальный методологический подход посмертной судебно-медицинской диагностики ДАП или при подозрении на него, алгоритм экспертных действий, включающий способы секционного исследования мозолистого тела, его рационального изъятия для гистологического исследования, эффективный и рациональный комплекс доступных гисто-

логических методик, позволяющих на светооптическом уровне установить качественные и количественные показатели для диагностики ДАП и давности первых 3-х суток острого посттравматического периода.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Область диссертационного исследования соответствует паспорту научной специальности 3.3.5. Судебная медицина (медицинские науки), а именно пунктам 1 – «Исследование научных основ развития отечественной и мировой судебной медицины. Исследование приоритетов отечественных научных достижений в мировой судебной медицине», 2 – «Разработка научных методологических подходов для исследований в области судебной медицины и подготовки судебно-медицинских кадров в системе высшего и постдипломного образования», 3 – «Изучение различных причин смерти, механизмов ее наступления, процесса умирания, посмертных процессов при разных видах насильственной и ненасильственной смерти, разработка методов установления давности наступления смерти», 4 – «Исследование повреждений, механизмов их возникновения, определение давности, изменчивости и прижизненности, методов исследования и критериев судебно-медицинской оценки, а также идентификации орудия травмы по морфологическим признакам повреждения, в том числе с использованием метода математического моделирования. Разработка методов визуализации повреждений для целей следственной и судебной практики».

### **Публикации по теме исследования**

Основные результаты диссертации опубликованы в 24 научных публикациях, из которых 16 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 12 статей опубликованы в журналах, индексируемых в PubMed и Scopus.

По теме диссертационной работы получен патент на изобретение RU № 2737580 C1 от 21.05.2020 г. «Способ посмертной диагностики диффузного аксонального повреждения мозга и определение его давности».

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, восьми глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы, включающего 364 источника, в том числе 167 отечественных и 197 иностранных, списка иллюстративного материала. Работа изложена на 254 страницах машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 5 таблицами и 128 рисунками, в том числе 118 фотоиллюстрациями.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материал и методы исследования.** Диссертационное исследование выполнено на текущем практическом судебно-медицинском материале 77 судебно-медицинских экспертиз трупов 60 мужчин и 17 женщин, пострадавших в возрасте от 14 до 85 лет, получивших ЧМТ с установленным временем травмы и погибших от ДАП в первые 3-е суток острого посттравматического периода на территории города Москвы с 2014 по 2019 годы.

Материалом для диссертационного исследования послужили акты судебно-медицинских вскрытий, направительная и медицинская документация, аутопсийный материал, взятые в процессе работы в Бюро судмедэкспертизы.

Смерть пострадавших наступила на месте происшествия в течение 1 часа после получения травмы (19 наблюдений), в стационаре медицинской организации в посттравматический период первых 3-х суток (58 наблюдений): в течение 1 часа – 7 умерших, в период от 1 до 12 часов – 31, от 12 до 48 часов – 14, от 48 до 72 часов – 6 умерших.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2012), 77 исследуемых случаев в зависимости от возраста были подразделены на группы: 1-ю группу (возрастной период до 18 лет) составили 4 мужчины и 1 женщина; 2-ю группу (18-44 лет) – 40 мужчин и 7 женщин; 3-ю группу (45-59 лет) – 8 мужчин и 3 женщины; 4-ю группу (60-74 лет) – 7 мужчин и 5 женщин; 5-ю группу (75-90 лет) – 1 мужчина и 1 женщина.

Группу контроля составили 25 трупов 18 мужчин и 7 женщин, умерших в возрасте от 10 до 88 лет от различных ненасильственных и насильственных (исключая травму головы) причин: сердечно-сосудистых заболеваний (кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, врожденная аномалия сердца, разрыв аневризмы артерии основания мозга), острых воспалительных заболеваний легких (пневмония) и почек (гнойный пиелонефрит), онкологического заболевания (остеосаркома плечевой кости), ожоговой болезни, механической асфиксии (утопление, повешение), острых отравлений алкоголем, наркотическими и психотропными средствами.

По данным направительной и медицинской документации изучали предварительные сведения об обстоятельствах происшествия и получения травмы головы, не исключаящей ДАП, время получения которой было установлено, у лиц, погибших на месте происшествия в течение 1 часа после получения травмы, а также у умерших в стационаре медицинской организации в течение первых 3-х суток острого посттравматического периода с установленным по клинико-инструментальным данным заключительным клиническим диагнозом ДАП. Фиксировали наличие и степень алкогольного опьянения, клинические проявления ДАП, а именно: время появления коматозного состояния, его длительность после травмы, наличие доминирующей первично-стволовой неврологической симптоматики, вегетативного состояния, показатели состояния сердечно-сосудистой (частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление) и дыхательной систем (частота дыхательных движений), а также результаты компьютерной томографии головы с регистрацией локализации кровоизлияний в головной мозг.

При секционном исследовании трупа регистрировали макроскопические проявления повреждений головы (переломы черепа, кровоизлияния в мягкие ткани головы, в оболочки, желудочки и ткань головного мозга).

Изучение головного мозга проводили исходя из концепции, что ДАП характеризуется кровоизлияниями в его глубинные отделы. Несмотря на установленный многими исследователями факт, что при ДАП кровоизлияния наиболее часто возникают в мозолистом теле, единое мнение о конкретной локализации и характере кровоизлияний в его отделах не сложилось. Наиболее рациональным для этих целей явилось исследование мозолистого тела по разработанному нами оригинальному

способу, предусматривающему изъятие мозолистого тела двумя цельными половинами его сагиттальных срезов, на который получен патент на изобретение RU № 2737580 С1 «Способ посмертной диагностики диффузного аксонального повреждения мозга и определение его давности».

Кровоизлияния в головной мозг изучили с детализацией макроскопических характеристик: анатомо-топографическая локализация, форма, длина, ширина, количество. Полученные результаты аутопсийного исследования анализировали и сравнивали с данными прижизненной компьютерной томографии головного мозга.

Изъятие материала головного мозга для гистологического исследования проводили строго из мест кровоизлияний с перифокальной зоной визуально неповрежденной ткани мозга с маркировкой, а сегментацию и маркировку мозолистого тела – в соответствии со схемой S. Hofer и J. Frahm (2006) анатомического изучения мозолистого тела (рисунок 1). Фиксацию объектов биоматериала трупа проводили в течение 24-48 часов в 10% растворе забуференного нейтрального формалина.

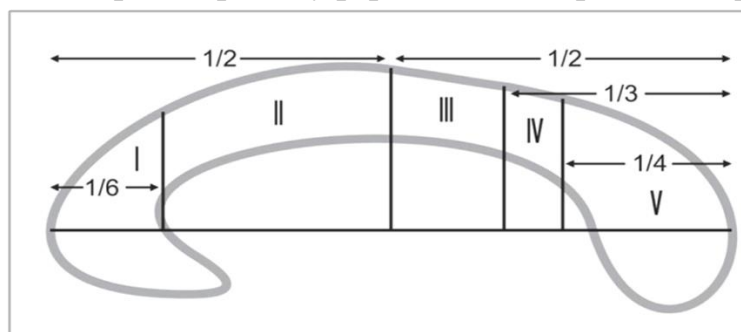


Рисунок 1 – Схема сегментации мозолистого тела по S. Hofer и J. Frahm (2006)

Подготовку материала для проведения обзорной световой микроскопии и изготовление гистологических срезов проводили в соответствии с общепринятой методикой по стандартным протоколам. Срезы по стандартным процедурам окрашивали гематоксилином и эозином, по методам Вейгерта, Перлса, Ниссля и по Ag-NOR, проводили ИГХ исследование в строгом соответствии с протоколом производителя в стандартизированных условиях с антителами к нейрофиламентам нейронов (NFP) [Neurofilament (2F11) Mouse Monoclonal Antibody (Cell Marque Corporation)], к  $\beta$ -APP белку в нейронах [Amyloid beta (A4) precursor protein Rabbit Monoclonal Antibody (Spring Bioscience)], к глиальному фибриллярному кислому белку астроцитов (GFAP) [Glial Fibrillary Acidic Protein (SP78) Rabbit Monoclonal Antibody (Cell Marque Corporation)], к основному белку миелина (MBP) [Myelin Basic Protein Rabbit Polyclonal Antibody (Cell Marque Corporation)], для маркировки макрофагов [CD 68 Mouse Monoclonal Anti-Human Clone PG-M1 (Cell Marque Corporation)]; с системой визуализации ultraVIEM Universal DAB (Ventana Medical Systems), докрасиванием гистологических срезов гематоксилином II (Ventana Medical Systems); для правильной интерпретации ИГХ результатов проводили позитивный и негативный контроли.

Микропрепараты исследовали методом светлого поля в проходящем свете с помощью светового микроскопа «Axio Imager.A2» (Zeiss) под увеличениями 40, 100,

200, 400, 630 и 1000. Микрофотографирование проводили с помощью цифрового фотоаппарата «Canon Power Shot SX60 HS».

Кровоизлияния в мозолистое тело как один из объектов исследования при ДАП изучали по следующим характеристикам: анатомо-топографическая локализация, форма, длина, ширина, количество, целостность стенки сосуда в зоне кровоизлияния.

В связи с тем, что для судебно-медицинской диагностики ДАП в головном мозге, в частности в мозолистом теле, не установлены дифференциальные диагностические микроскопические признаки ДАП с учетом взаимосвязи со строением и гистоархитектоникой, проводили детализированное морфологическое исследование мозолистого тела и покрывающего его серого покрова.

Определяли общую дину мозолистого тела и длину его отделов, а также толщину их срединно-сагиттальной части. Строение и гистоархитектонику структур колена, ствола и валика мозолистого тела и серого покрова изучали на всем протяжении послойно на сагиттальных, фронтальных и горизонтальных срезах при световой микроскопии гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, с дополнительным применением специальных гистологических окрасок и ИГХ метода. Изучали следующие качественные и количественные параметры: нейроны серого покрова (локализация и плотность расположения, форма и размер тел и ядер), отростки нейронов серого покрова и отделов мозолистого тела (локализация, плотность расположения, направление, контур, толщина, целостность оболочки, состояние нейрофиламентов, признаки демиелинизации и аксотомии), отростки астроцитов серого покрова и отделов мозолистого тела (локализация, плотность расположения, направление, контур, толщина) и сосудистое русло (тип и размер сосуда, архитектура сосудов).

Для целей установления дифференциально-диагностических признаков травматического и нетравматического генеза микроскопических изменений в мозолистом теле и их взаимосвязи с общей закономерностью строения и гистоархитектоникой его отделов использовали группу контроля.

Посттравматические реактивные изменения в первые 3-е суток острого посттравматического периода ДАП в мозолистом теле и сером покрове изучали по следующим качественным и количественным параметрам: состояние нейронов серого покрова (форма и размер тела и ядра, наличие и локализация ядрышка, наличие хроматолиза и аргирофильных гранул), отростков нейронов (контур, толщина продольного и поперечного срезов отростка, целостность оболочки, состояние нейрофиламентов, признаки демиелинизации и аксотомии) и астроцитов (контур, толщина), наличие отека ткани мозга (увеличение периваскулярных и перицеллюлярных пространств), некроза ткани мозга и воспалительной реакции, а также состав ее клеток (глия, лейкоциты, макрофаги, гемосидерофаги), сосудистые изменения (кровенаполнение сосудов, состояние стенки сосуда, содержимое периваскулярного пространства). Для определения количественных показателей провели морфометрическое исследование с помощью цифровой камеры AxioCam HRC и программного обеспечения ZEN lite 2012 (CarlZeiss).

Для установления диагностических критериев временных интервалов давности посттравматического периода проводили сравнительный анализ морфологических проявлений реактивных изменений и их обобщение. Статистический анализ

полученных морфометрических данных проводили с применением стандартных методов математической статистики [Гланц С., 1998; Чегодаев А. И., 2010; Юнкер В. И. и др., 2011] с помощью табличного редактора Microsoft Excel (2016) и пакета прикладных программ Statistica 13.3 for Windows. Полученные данные, имеющие нормальное распределение, объединяли в вариационные ряды. В каждой из групп сравнения проводили статистическое оценивание количественных показателей. О достоверности отличий учитываемых показателей в двух группах судили по величине t-критерия Стьюдента, межгрупповые различия среди нескольких выборок ( $n > 2$ ) выявляли с помощью однофакторного дисперсионного анализа. При уровне значимости  $p < 0,05$  результаты считались статистически значимыми.

Общая характеристика методов и объектов исследования приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика объектов и методов исследования

Объект исследования	Количество
Направительная документация	273
Медицинская документация	133
Акты судебно-медицинского исследования трупа	102
Литературные источники	2787
Метод	
Секционное исследование головы	102
Качественное гистологическое исследование объектов головного мозга, включая мозолистое тело, при окраске гематоксилином и эозином	12244
Качественное гистологическое исследование мозолистого тела при окраске по методу AgNOR	432
Качественное гистологическое исследование мозолистого тела при окраске по методу Ниссля	396
Качественное гистологическое исследование мозолистого тела при окраске по Перлсу	56
Качественное гистологическое исследование мозолистого тела при окраске по Вейгерту	375
ИГХ исследование мозолистого тела с антителами к нейрофиламентам	858
ИГХ исследование мозолистого тела с антителами к $\beta$ -APP	408
ИГХ исследование мозолистого тела с антителами к GFAP	458
ИГХ исследование мозолистого тела с антителами к MBP	92
ИГХ исследование мозолистого тела с CD 68	69
Морфометрия объектов исследования	47153
Фотографирование объектов исследования	7158
<b>Всего</b>	<b>73096</b>

### **Результаты собственных исследований и их обсуждение**

По статистическим данным Бюро судмедэкспертизы (2014–2019 годы) в структуре механической травмы удельный вес лиц, погибших от ЧМТ, составил в среднем 47,5%.

Проведенным исследованием выявили региональные медико-социальные характеристики потерпевших и погибших от ДАП в первые 3-е суток острого посттравматического периода. Пострадавшими и погибшими в городе Москве в период 2014-2019 годы явились лица наиболее активной в трудовом отношении части населения: средний возраст составил 37,2 лет, среди умерших преобладали лица молодого возраста (61%), мужского пола (78%), работоспособного возраста (92%). ДАП произошло в условиях дорожно-транспортных происшествий (61%), из них при автомобильной травме (83%), в числе потерпевших в 51% составили пешеходы; падений с различной высоты (23,4%); при действиях насильственного характера с применением силы и нанесением ударов в голову (10,4%); падения дерева на голову (2,6%), занятий спортом (1,3%), а также при неустановленных обстоятельствах (1,3%). В состоянии алкогольного опьянения на момент получения травмы находились 42% пострадавших. В 25% случаев ДАП произошло весной, в 34% – в вечернее и ночное время суток.

Клиническая картина у пострадавших с ДАП, умерших в первые 3-е суток острого посттравматического периода, согласно записям направительной и медицинской документации, характеризовалась комой, которая развивалась непосредственно после травмы головы, сохранялась до смертельного исхода, сопровождалась доминирующей первично-стволовой неврологической симптоматикой, гемодинамическими (нестабильность гемодинамики) и дыхательными (нарушения частоты дыхания) нарушениями и не переходила в вегетативное состояние.

В диагностических целях 37 (63,8%) пострадавшим была проведена прижизненная компьютерная томография головы. По данным компьютерной томографии диагностировали кровоизлияния: субдуральные (48,6%), субарахноидальные (75,7%), редко эпидуральные (5,4%), в желудочки мозга (27%); в головной мозг (40,5%), из них в 53,3% случаев – в коре больших полушарий и в 46,7% – в глубинные отделы мозга (мост, таламус, ствол, гиппокамп, мозолистое тело, перивентрикулярная область, подкорковая область без уточнения локализации). Кровоизлияния в мозолистое тело обнаружили только у 2,7% пострадавших, а у 13,5% при компьютерной томографии не выявили кровоизлияния в оболочки, желудочки и ткань головного мозга.

Из чего следует вывод, что с помощью прижизненной компьютерной томографии головы у пострадавших с ДАП не всегда можно обнаружить зоны повреждения головного мозга. В связи с этим аутопсия погибших от ДАП или при подозрении на него требует целенаправленного поиска его морфологического субстрата.

При судебно-медицинском исследовании трупов погибших от ДАП установили: кровоизлияние в мягкие ткани головы (100%); переломы черепа (61%): свода (39%), основания (41,6%), лицевого черепа (28,6%); кровоизлияния: эпидуральное (5,2%), субдуральное (53,2%) и субарахноидальное (84,4%), в желудочки мозга (46,8%), в головной мозг (79,2%), из них в коре больших полушарий (42,9%), в глубинных отделах мозга (87%), которые локализовались в мозолистом теле (67,5%),



варолиевом мосте (26%), ножках мозга (20,8%), прозрачной перегородке (19,5%), таламусе (9,1%), продолговатом мозге (6,5%), гиппокампе (3,9%), четверохолмии (2,6%). У 6,5% погибших переломы черепа отсутствовали, кровоизлияния в оболочки, желудочки и ткань головного мозга макроскопически не выявили.

Сравнительная характеристика частоты выявления кровоизлияний в оболочках, желудочках и мозге при прижизненной компьютерной томографии пострадавших с установленным по клинико-инструментальным данным ДАП и макроскопическом исследовании их трупов представлены на рисунке 2.

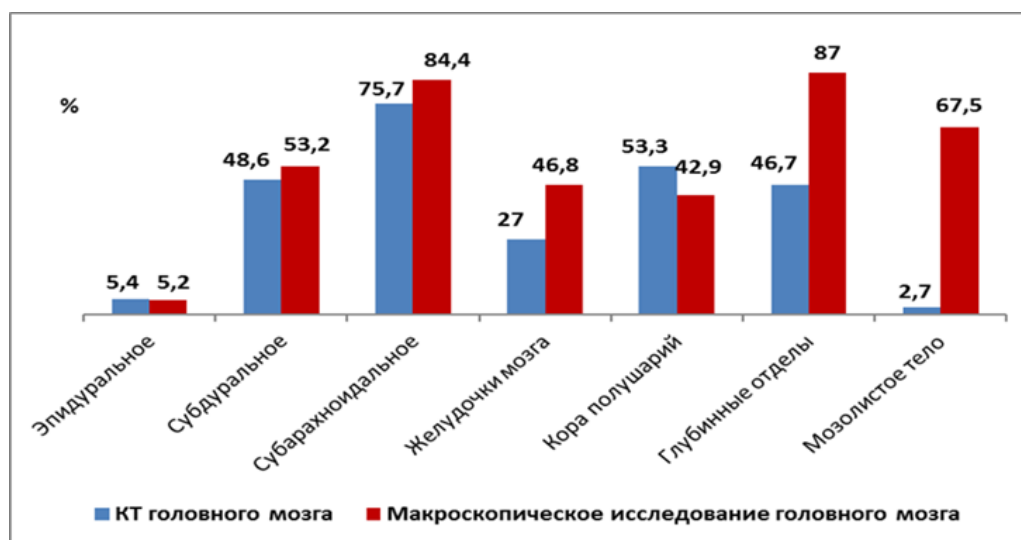


Рисунок 2 – Кровоизлияния в оболочки, желудочки и отделы головного мозга по данным прижизненной компьютерной томографии (КТ) у пострадавших с ДАП и при макроскопическом исследовании их трупов

Нашим исследованием при ДАП первых 3-х суток острого посттравматического периода установили макроскопические характеристики первичных кровоизлияний в глубинные отделы головного мозга: мелкоочаговые, с длиной до 0,5 см, шириной до 0,1 см, в количестве не менее трех, расположенные группой на ограниченных участках размером до 1,5x1,0 см без четких границ, а в стволе мозолистого тела (97%) кровоизлияния полосчатые и линейные, однонаправленные, ориентированные с наклоном под разным углом от нижней до верхней поверхности его сагиттального среза.

С целью установления объективных диагностических признаков ДАП или подозрении на него, при неубедительности макроскопических изменений в головном мозге разработали рациональную схему изъятия и сегментации биоматериала ствола мозолистого тела для гистологического исследования: отсекают валик, составляющий 1/4 длины, и колено – 1/6 длины мозолистого тела; выделенный ствол сегментируют в его центральной части на два участка с маркировкой: первый – участок ствола до зоны перехода в колено правого (маркировка П1) и левого (маркировка Л1) сагиттального среза, второй – до зоны перехода в валик правого (маркировка П2) и левого (маркировка Л2) сагиттального среза мозолистого тела (рисунок 3).

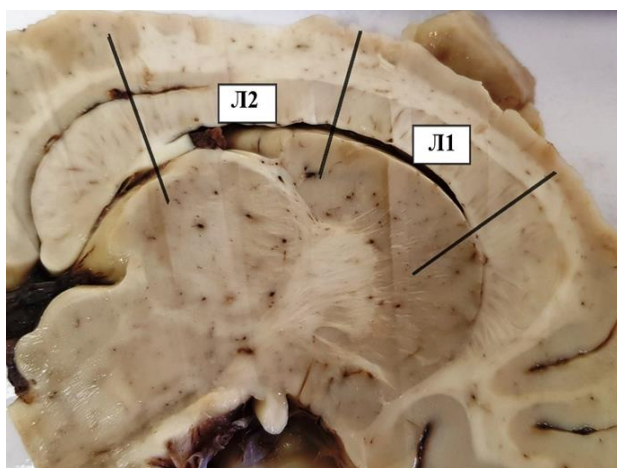


Рисунок 3 – Схема изъятия и сегментации ствола левого сагиттального среза мозолистого тела для гистологического исследования

Для установления точной анатомо-топографической локализации кровоизлияний, качественных и количественных характеристик морфологического субстрата ДАП с учетом взаимосвязи его дифференциально-диагностических признаков с анатомическим строением и гистоархитектоникой мозолистого тела определили закономерности строения его отделов, особенности гистоархитектоники и морфометрические показатели основных структур.

Проведенное нами морфометрическое исследование показало: общая длина мозолистого тела –  $73,7 \pm 3,4$  мм; длина отделов: колена –  $12,5 \pm 0,56$  мм (17% длины мозолистого тела), ствола –  $42,75 \pm 1,98$  мм (58% длины мозолистого тела), валика –  $18,45 \pm 0,84$  мм (25% длины мозолистого тела); толщина срединно-сагиттальных срезов колена –  $11,73 \pm 1,34$  мм, ствола –  $7,35 \pm 1,57$  мм, валика –  $12,26 \pm 1,47$  мм.

На верхней поверхности мозолистого тела, по всей длине его центральной части от колена до валика, располагался серый покров с продольными (медиальными и латеральными) полосками, которые являлись его слоем шириной  $10,2 \pm 1,3$  мкм и толщиной от 57 до 690 мкм, отграниченным парасагиттальными плоскостями, проходящими через борозду мозолистого тела на уровне наружного края латеральной продольной полоски. Расположенные на верхней поверхности мозолистого тела серый покров и продольные полоски не имели гистологических ориентиров, позволяющих на светооптическом уровне четко определить их границы. Серый покров, покрывающий ствол мозолистого тела, был максимальной толщины, истончался спереди на уровне клюва, а сзади – валика. Серый покров содержал расположенные хаотично, без строгой ориентации мультиполярные нейроны (рисунок 4) установленной нами четкой локализации – двумя симметричными зонами вдоль мозолистого тела по обе стороны от его средней линии между медиальными и латеральными продольными полосками. Нейроны располагались более плотно друг к другу на границе серого покрова и подлежащей ткани ствола мозолистого тела. Наибольшее количество нейронов выявили в сером покрове на уровне ствола мозолистого тела, единичные нейроны – на уровне колена и валика, а в области клюва нейроны отсутствовали.

Нашим ИГХ исследованием с антителами к нейрофиламентам установили особенность гистоархитектоники отростков нейронов серого покрова: на всем протяжении серого покрова они располагались упорядоченно, параллельно друг другу, имели перпендикулярное направление отросткам нейронов подлежащей ткани мозолистого тела (рисунок 5).

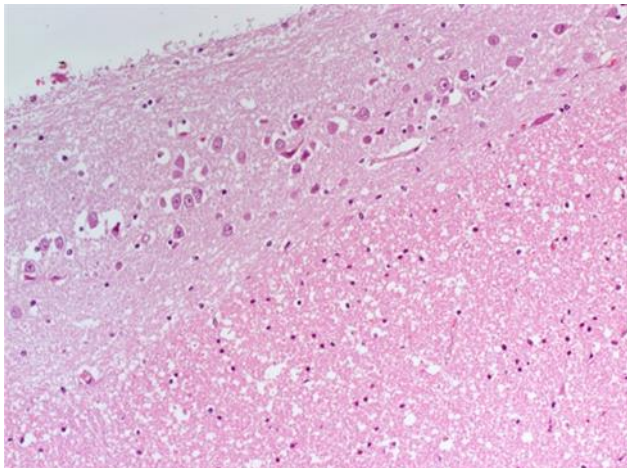


Рисунок 4 – Серый покров ствола мозолистого тела с нейронами; сагиттальный срез. Окраска гематоксилином и эозином.

Ув. 200

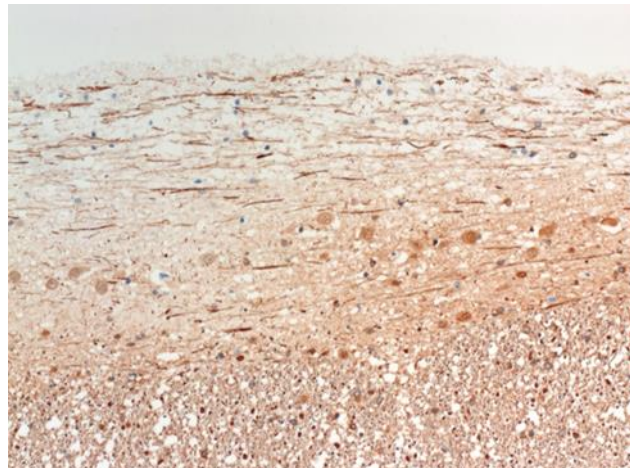


Рисунок 5 – Серый покров; сагиттальный срез. Отростки нейронов серого покрова и подлежащего мозолистого тела.

ИГХ с антителами к нейрофиламентам.

Ув. 200

Среди отростков и тел нейронов серого покрова располагались разнонаправленные неравномерной толщины отростки астроцитов, которые в сером покрове располагались более плотно, чем в подлежащей ткани мозолистого тела и образовывали сеть.

Продольные (медиальная и латеральная) полосы состояли из разнонаправленной сети отростков глии с телами астроцитов и олигодендроглиоцитов, среди которых параллельно располагались отростки нейронов, однонаправленные отросткам нейронов серого покрова.

Ткань отделов мозолистого тела состояла преимущественно из миелинизированных отростков нейронов, расположенных параллельно друг другу, имеющих продольное направление на фронтальном и горизонтальном срезах, поперечное – на сагиттальном срезе, образующих разнонаправленные пучки в клюве, колене и валике.

Отростки нейронов были толщиной менее 1 мкм в колене и валике, в стволе – 3 мкм и более, имели неровные контуры, участки утолщений с иммунопозитивной ИГХ реакцией с антителами к нейрофиламентам и  $\beta$ -APP белку.

На нижней поверхности мозолистого тела, на сагиттальном срезе шириной от 420 до 580 мкм находилась ИГХ-негативная зона с антителами к нейрофиламентам (рисунок 6), в пределах которой располагалась ИГХ-позитивная зона с антителами к GFAP (рисунок 7), где отростки астроцитов располагались между собой более плотно, чем в прилегающей ткани мозолистого тела. Клетки макроглии и их отростки располагались в ткани всех отделов мозолистого тела и в сером покрове; отростки астроцитов имели неровные контуры, неравномерную толщину, были извитыми с закручиваниями, образовывали сеть.

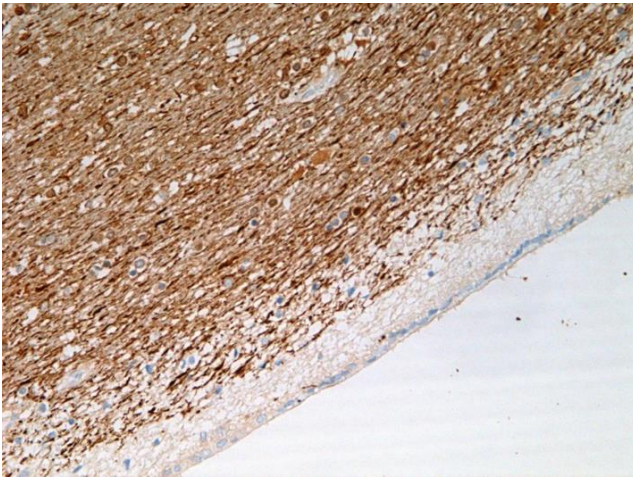


Рисунок 6 – Ствол мозолистого тела; фронтальный срез. ИГХ-негативная зона нижней поверхности мозолистого тела. ИГХ с антителами к нейрофиламентам. Ув. 100

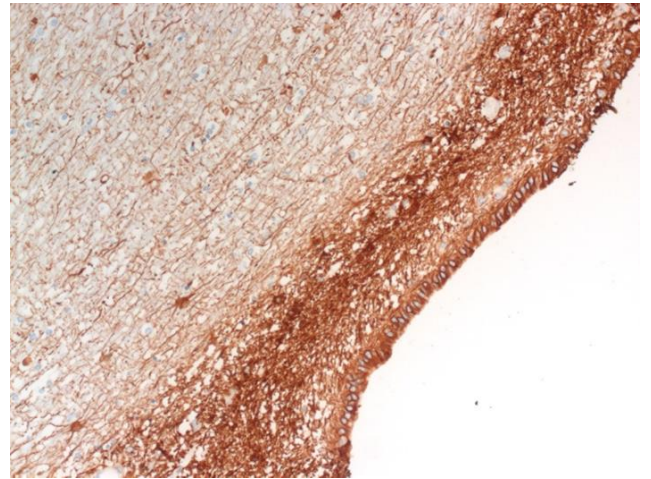


Рисунок 7 – Ствол мозолистого тела; фронтальный срез. ИГХ-позитивная зона нижней поверхности мозолистого тела. ИГХ с антителами к GFAP. Ув. 200

В сером покрове и отделах мозолистого тела располагалась разветвленная сеть сосудов микрогемодикуляции, а в нижней поверхности ствола (рисунок 8), линейно в сагиттальном срезе (рисунок 9) – вены размером поперечных срезов от 123 до 835 мкм на участке от колена до середины ствола, от 300 до 1250 мкм на участке от валика до середины ствола, что свидетельствовало об особенностях внутрикаллозального кровообращения – направлении тока крови сверху вниз.



Рисунок 8 – Ствол мозолистого тела; сагиттальный срез. Вена в ИГХ-позитивной GFAP зоне нижней поверхности. ИГХ с антителами к GFAP. Ув. 40

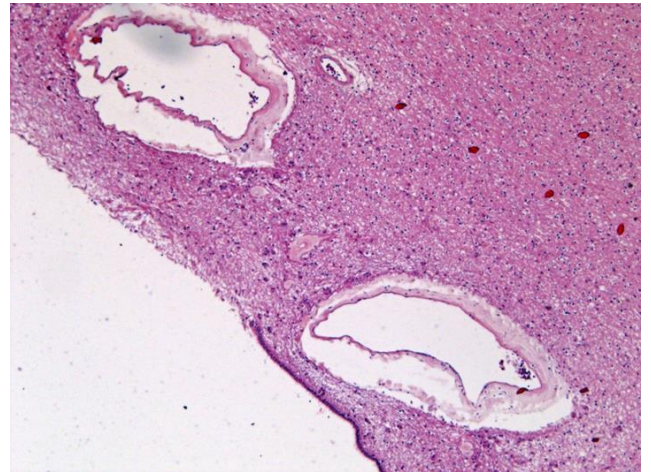


Рисунок 9 – Ствол мозолистого тела; сагиттальный срез. Линейно расположенные вены в нижней поверхности. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40

По результатам нашего исследования при ДАП первых 3-х суток острого посттравматического периода при макроскопическом исследовании (67,5%) и световой микроскопии с окраской гистологических срезов гематоксилином и эозином

(92,2%) выявили **кровоизлияния в ткань мозолистого тела (95%) и серого покрова (78%), вокруг вен субэпендимарной зоны (64%)**, локализованные на участке от колена до середины ствола (97%), в левой (11%), в правой (14%) половине, ассиметрично на разных участках обеих половин (75%) сагиттального среза мозолистого тела, которые имели закономерные морфологические характеристики: мелкоочаговые вытянутой формы, четко контурирующиеся, разных размеров, с длиной до 4 мм, шириной до 0,8 мм, однонаправленные, ориентированные с наклоном под разным углом от нижней до верхней поверхности сагиттального среза мозолистого тела, в количестве не менее трех, расположенные группой на ограниченных участках размером до 1,5x1,0 см без четких границ (рисунок 10). В зоне кровоизлияния выявили разрыв стенки сосуда микроциркуляторного русла ткани мозолистого тела (рисунок 11) и серого покрова, вен субэпендимарной зоны.

Установленные кровоизлияния располагались в наиболее тонкой анатомической части срединно-сагиттального среза мозолистого тела, в которой серый покров имел наибольшую толщину и множество нейронов, а нижняя поверхность содержала линейно расположенные вены крупного калибра. Кровоизлияния вне зависимости от срока посттравматического периода сохраняли вышеуказанные морфологические характеристики.

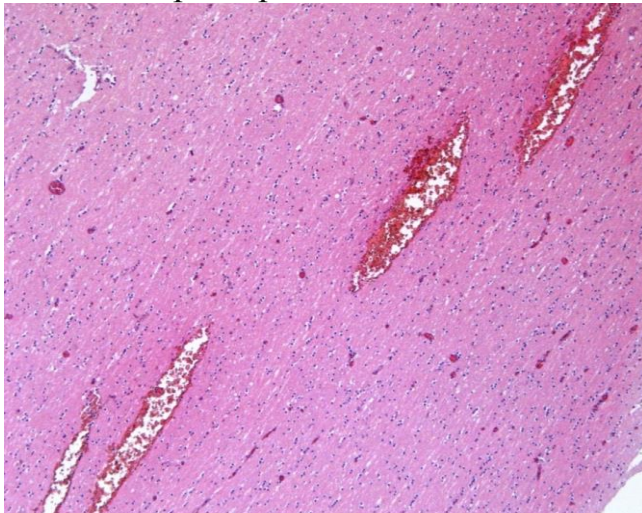


Рисунок 10 – Диагностический признак ДАП – ректические кровоизлияния в ствол мозолистого тела.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40

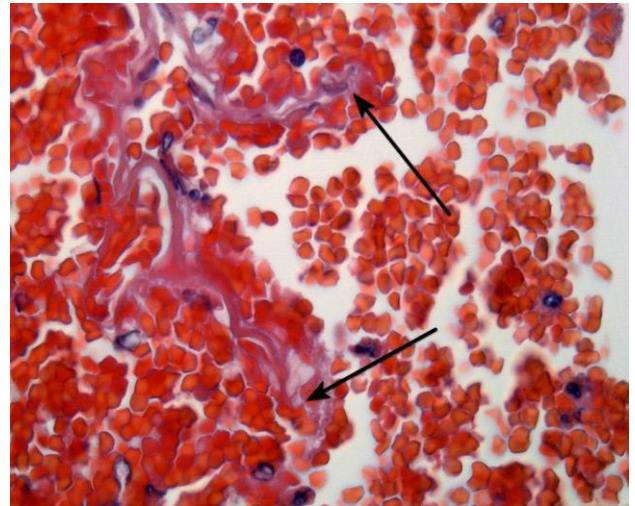


Рисунок 11 – Разрыв стенки венулы мозолистого тела (указано стрелками) в зоне кровоизлияния.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 630

При ДАП первых 3-х суток острого посттравматического периода выявили **морфологические маркеры поврежденных отростков нейронов:**

1) **внутриклеточные изменения**, проявляющиеся неровными контурами и неравномерной толщиной ( $4,75 \pm 2,6$  мкм) отростков (рисунок 12), целость оболочек которых сохранена, участками неравномерной окраски и фрагментарного уплотнения (рисунок 13), зернисто-глыбчатого распада нейрофиламентов и фибриллолиза, зонами четкообразной деформации, вакуолизации цитоплазмы и очагового отека с варикозными и колбовидными утолщениями, на сагиттальных срезах представленными округлыми образованиями размером  $8 \pm 1,85$  мкм с неровными контурами;

причем указанные изменения отростков нейронов выявили у всех погибших вне зависимости от длительности посттравматического периода;

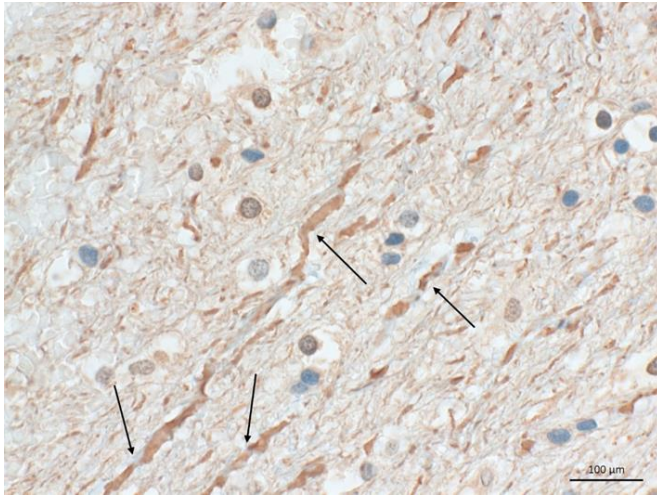


Рисунок 12 – Отростки нейронов с неровными контурами и неравномерной толщины (указано стрелкой). ИГХ с антителами к  $\beta$ -APP. Ув. 630

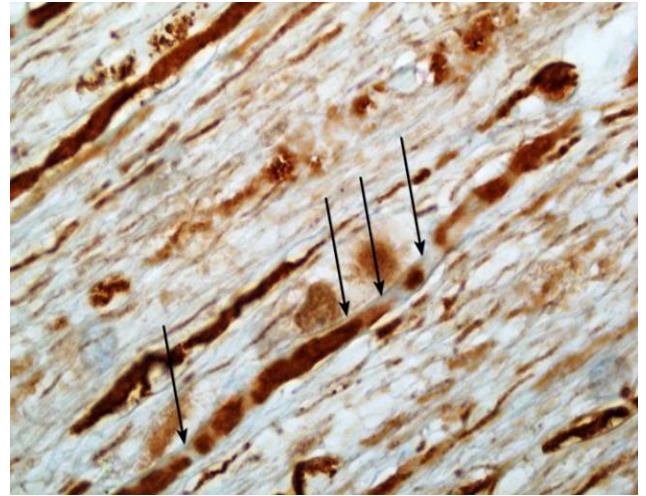


Рисунок 13 – Участки фрагментарного уплотнения нейрофиламентов отростков нейронов с сохраненной целостью аксолеммы (указано стрелкой). ИГХ с антителами к нейрофиламентам. Ув. 1000

2) *аксотомия*, которая возникла к концу 2-х суток посттравматического периода и проявлялась маркером – ретракционным шаром диаметром  $15,5 \pm 6,3$  мкм (рисунок 14, рисунок 15).

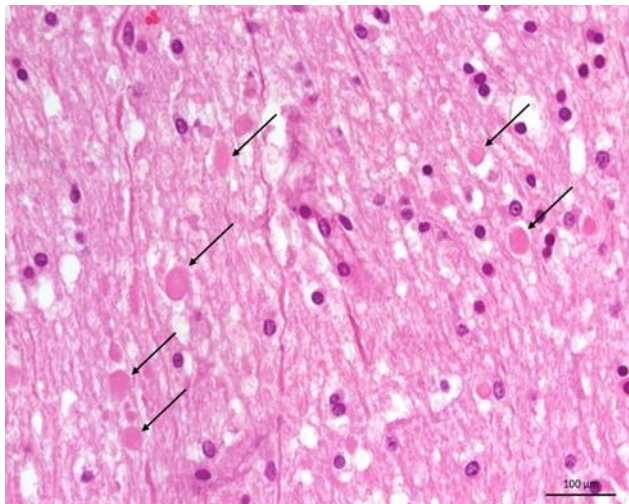


Рисунок 14 – Ретракционные шары (указано стрелками) – зоны аксотомии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

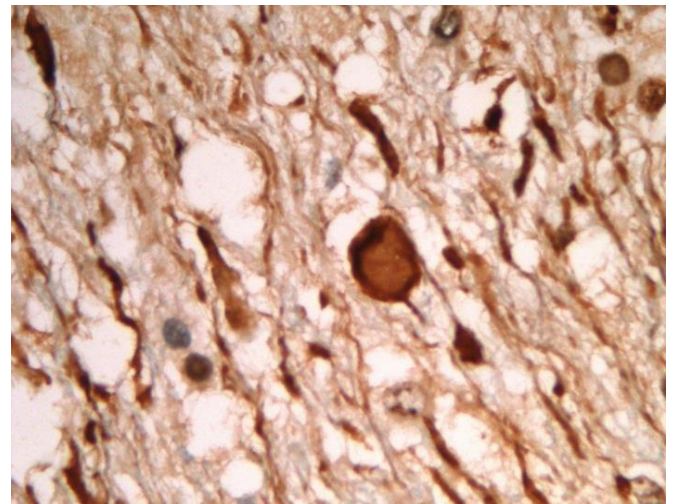


Рисунок 15 – Иммунопозитивный ретракционный шар (поперечный размер 15,4 мкм) – зона аксотомии. ИГХ с антителами к нейрофиламентам. Ув. 630

Результаты проведенных исследований позволили нам визуализировать патофизиологические изменения в отростках нейронов при ДАП, охарактеризовать и дополнительно уточнить разрозненные опубликованные экспериментальные на животных данные, согласно которым травматическое воздействие на отростки нейронов изменяет

проницаемость аксолеммы без механического нарушения ее целостности, что приводит к нарушению аксонального транспорта, отеку отростка и активации ферментов, оказывающих протеолитическое действие на клеточные элементы, включая цитоскелет, посттравматические изменения в котором развиваются в закономерной последовательности: деформация, сжатие, разрушение (рисунок 16).

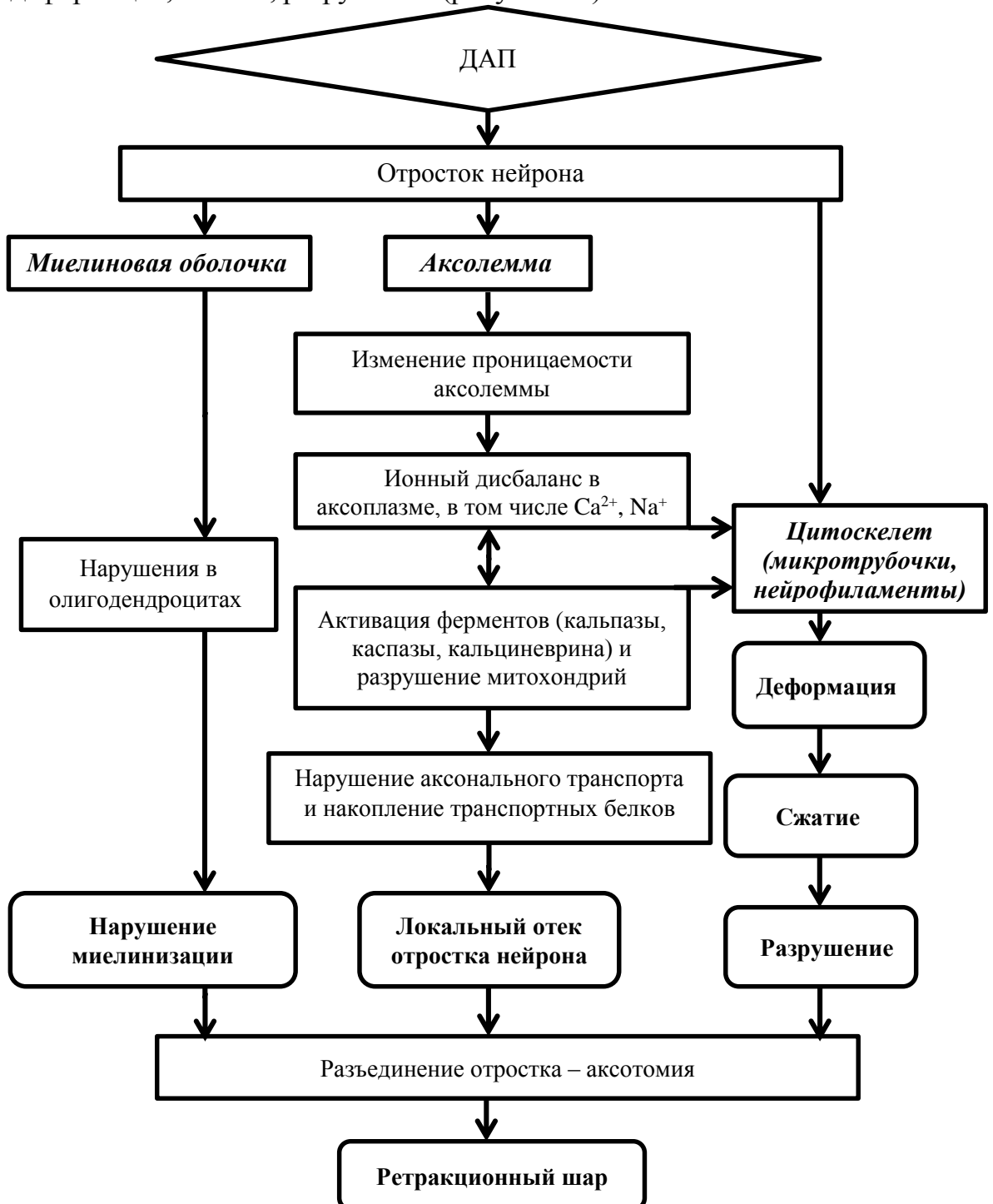


Рисунок 16 – Патофизиологические изменения в основных структурных компонентах отростков нейронов при ДАП и их визуализация

Применяя в настоящей работе ИГХ исследования, установили *морфологические маркеры патофизиологических изменений отростков нейронов при ДАП*: их неровные контуры свидетельствовали о смещении элементов цитоскелета; участки

вакуолизации цитоплазмы указывали на нарушения внутриклеточного транспорта; сохраненная целостность оболочки удостоверяла, что внутриклеточные нарушения обусловлены изменением проницаемости оболочки без механического разъединения отростка; неравномерная толщина, варикозные и колбовидные утолщения, иммунопозитивные с антителами к нейрофиламентам и  $\beta$ -APP, являлись проявлением очагового отека отростка и сжатия цитоскелета в результате внутриклеточных нарушений; участки фрагментарного уплотнения нейрофиламентов указывали на зоны деформации и сжатия элементов цитоскелета; зоны зернисто-глыбчатого распада нейрофиламентов и фибриллолиза с участками запустевания цитоскелета отростков, чередования иммунопозитивных и иммунонегативных областей с антителами к нейрофиламентам являлись признаками разрушения цитоскелета; ретракционный шар являлся маркером зоны разъединения отростков нейронов – аксотомии.

На протяжении 3-х суток посттравматического периода детализация демиелинизации как одного из основных компонентов патологического процесса, ведущего к аксотомии, была не доступна визуализации при световой микроскопии.

Прогрессирование посттравматических нарушений в отростках нейронов в течение 2-х суток после ДАП приводило к разрушению цитоскелета и миелиновой оболочки – необратимым изменениям, закономерным исходом которых являлось разъединение отростка – аксотомия, возникающая вторично. Следовательно, разделять аксотомию на «первичную» и «вторичную» не следует.

Дефиницией аксотомии является механическое разъединение отростка нейрона. Для ее морфологического обозначения в повседневной практике следует применять унифицированный термин «*ретракционный шар*», основанный на принципе устойчивой однозначности термина и моносемии, удовлетворяющий наибольшему количеству принципов, предъявляемых к терминологии в соответствии с ГОСТ Р ИСО 704–2010 «Терминологическая работа. Принципы и методы» (далее – ГОСТ), и однозначно характеризующий ведущий патологический процесс при ДАП – сжатие элементов цитоскелета, в том числе нейрофиламентов.

Ретракционный шар – округлое эозинфильное образование установленного нами диаметра  $15,5 \pm 6,3$  мкм, расположенное в зоне разъединения отростка нейрона с необратимым в нем патологическим процессом и выявляемое при световой микроскопии срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, без применения дополнительных гистологических методик.

Однако обнаруженные при ДАП качественные патоморфологические изменения отростков нейронов (неровные контуры, неравномерная толщина, варикозные и колбовидные утолщения, участки вакуолизации и отека цитоплазмы, фрагментарного уплотнения, зернисто-глыбчатого распада нейрофиламентов и фибриллолиза, зоны четкообразной деформации, а также аксотомия) были сходными с изменениями в отростках нейронов при иных видах насильственной смерти: утопление (рисунок 17), повешение, острые отравления алкоголем, наркотическими и психотропными средствами (рисунок 18), ожоговая болезнь (рисунок 19) и ненасильственной смерти: кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, врожденная аномалия сердца, разрыв аневризмы артерии основания мозга, гнойная пневмония, гнойный пиелонефрит, онкологическое заболевание кости (рисунок 20) и не зависели от длительности агонального периода и возраста умерших. Следовательно,



указанные патоморфологические изменения в отростках нейронов являются проявлением полиэтиологического общепатологического процесса и не позволяют однозначно установить их травматический или нетравматический генез.

В результате сравнительного анализа толщины отростков нейронов при ДАП и иных видах смерти выявили достоверное статистически значимое различие [t-критерий – 2,99 ( $p = 0,003$ ) при сравнении толщины продольного и t-критерий – 4,15 ( $p = 0,000055$ ) поперечного среза отростков при критическом значении t-критерия – 1,977 ( $p = 0,05$ )], что доказало быстрое прогрессирование неспецифического общепатологического процесса в отростках нейронов при ДАП, приводящее к концу 2-х суток посттравматического периода к деструктивным внутриклеточным изменениям и аксотомии.

Из этого следует вывод о том, что при проведении дифференциальной диагностики ДАП экспертную оценку изменениям отростков нейронов при световой микроскопии плоскостных срезов гистологических препаратов необходимо проводить с учетом сопутствующих иных травм, отравлений, соматических заболеваний, фоновых состояний организма, оказывающих влияние на гемоциркуляторные, метаболические и другие процессы в головном мозге, морфологическим проявлением которых являются находящиеся на разных стадиях реактивные изменения в гистоструктурах мозга, включая нейроны и их отростки.

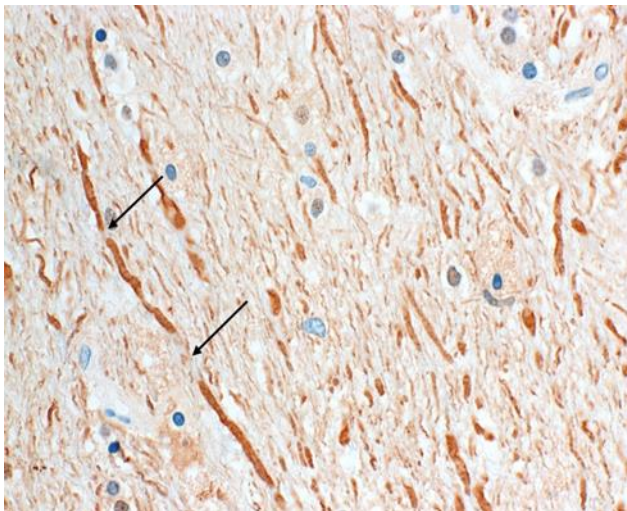


Рисунок 17 – Мозолистое тело подростка, 15 лет, смерть при утоплении. Фрагментарное уплотнение нейрофиламентов (чередования иммунопозитивных и иммунонегативных зон – указаны стрелкой).

ИГХ с антителами к нейрофиламентам.

Ув. 400

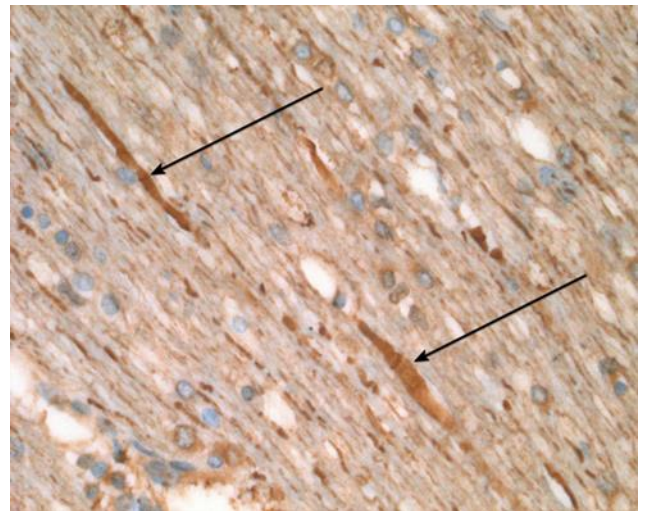


Рисунок 18 – Мозолистое тело мужчины, 30 лет, смерть от острого отравления морфином и этанолом. Отростки нейронов с варикозными утолщениями (указано стрелкой).

ИГХ с антителами к нейрофиламентам.

Ув. 400

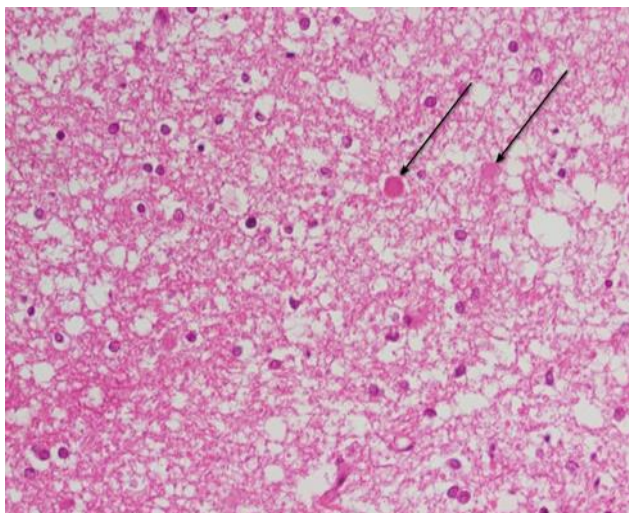


Рисунок 19 – Мозолистое тело мужчины, 73 лет, умершего от ожоговой болезни. Аксотомия с образованием ретракционных шаров (указаны стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

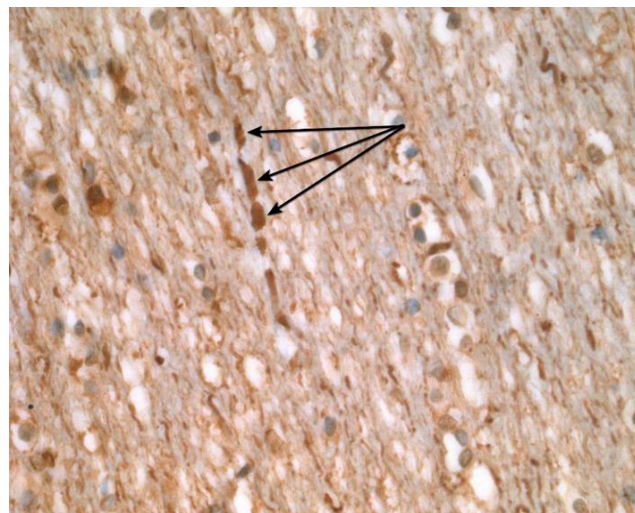


Рисунок 20 – Мозолистое тело ребенка, 10 лет, умершего от ретикулоцеллюлярной остеосаркомы плечевой кости. Участок четкообразной деформации (указано стрелкой) отростка нейрона. ИГХ с антителами к нейрофиламентам. Ув. 400

Проведенным научным исследованием установлены закономерные морфологические характеристики **маркера ДАП первых 3-х суток острого периода** и дифференциальный диагностический критерий этой формы ЧМТ – кровоизлияний в мозолистое тело и покрывающий его серый покров, а также вокруг вен субэпендимарной зоны, локализованных на участке от колена до середины ствола.

Полученные данные свидетельствуют о том, что кровоизлияния связаны с первичным разрывом вен субэпендимарной зоны, сосудов микроциркуляторного русла ткани мозолистого тела и серого покрова (*haemorrhagia per rhexin*). Морфологические признаки мономорфных, четко контурирующихся, мелкоочаговых вытянутой формы, сгруппированных и ассиметрично расположенных кровоизлияний исключают вторичное их образование, обусловленное повышенной проницаемостью сосудистой стенки (*haemorrhagia per diapedesin*), зафиксированной в группе контроля, наличием патологического некроза и/или деструктивного воспаления ткани (*haemorrhagia per diabrosin*), признаки которых отсутствовали. Считаем, что возникновение первичных кровоизлияний при ДАП именно в мозолистое тело связано с особенностями строения его структур и внутрикаллозальным кровообращением, которые формируют морфологические проявления травматических повреждений мозга, реализующихся в условиях характерного для этой формы ЧМТ механизма их образования.

Полученные результаты проведенного нами комплексного микроскопического исследования (световая микроскопия, гистохимический, ИГХ и морфометрический методы) и сравнительной оценки патоморфологических проявлений ответной реакции на первичные травматические кровоизлияния в мозолистое тело указывали, что при ДАП последовательно развивались общепатологические изменения в нейронах серого покрова, отростках нейронов и глиальных клеток серого покрова и мозолистого тела, в сосудистом русле, которые представляли

собой синергическую реакцию отдельной морфофункциональной единицы, которую обозначили термином «нейрон-глио-сосудистый модуль».

Предложенный нами термин соответствует требованиям ГОСТа, так как одна из его характеристик «нейрон-глио-сосудистый» основана на принципе прозрачности, указывает на конкретные гистологические структуры, участвующие в формировании реакции, и не требует каких-либо дополнительных определений и толкований. Нейроны и глия, их отростки, а также сосуды, включаясь в ответную реакцию непосредственно после травмы головы, формируют самостоятельный «узел», выполняющий определенную функцию, являясь другой характеристикой термина – «модуль».

В перифокальной зоне травматических кровоизлияний в ткань мозга изменения в нейрон-глио-сосудистом модуле всегда сопровождались последовательно развивающимися другими реакциями: экссудативной, клеточной (микро-, макроглиальной, лейкоцитарной и макрофагальной) и некрозом ткани, которые в совокупности формировали нейровоспалительную посттравматическую реакцию, на выявлении комплекса признаков которой основывали определение давности ДАП (рисунок 21).



Рисунок 21 – Комплексная оценка диагностических микроскопических признаков для определения давности ДАП

Проведенным исследованием установили объективные дифференциально-диагностические качественные и количественные показатели давности конкретных временных интервалов первых 3-х суток острого периода ДАП: в течение 1 часа, от 1 до 12 часов, от 12 до 48 часов, от 48 до 72 часов и **специфичную нейровоспалительную реакцию**, проявления которой не совпадали с общепризнанными реактивными изменениями, развивающимися в головном мозге в этот период при очаговой ЧМТ:

1) в нейронах – изменения неспецифические, являлись проявлением универсальной реакции на повреждение, а выявленная форма морфологической изменчивости нейронов зависела от длительности посттравматического периода, что подтверждалось в целом статистически значимыми различиями групповых средних параметров размеров тел и ядер нейронов. В течение 1 часа после травмы преобладали гипохромные и гиперхромные нейроны с признаками острого набухания; при смерти в период от 1 до 48 часов – пикноморфные нейроны с признаками сморщивания и ишемических изменений; в период от 48 до 72 часов выявили полиморфизм нейронов (гипохромные, гиперхромные, пикноморфные) с признаками их тяжелых изменений и наличием клеток-теней. Таким образом, прогрессирование патологического процесса в нейронах серого покрова по истечении 1 часа посттравматического периода приводило к необратимым в них изменениям, а форма морфологической изменчивости нейронов являлась одним из диагностических критериев определения временного интервала острого посттравматического периода ДАП;

2) в отростках нейронов – неспецифические внутриклеточные изменения (неровные контуры и неравномерная толщина отростков, целость оболочки которых сохранена, участки неравномерной окраски и фрагментарного уплотнения, зернисто-глыбчатого распада нейрофиламентов и фибриллолиза, зоны четкообразной деформации, вакуолизации цитоплазмы и очагового отека с варикозными и колбовидными утолщениями) являлись проявлением общепатологических процессов, выявлялись в течение всего посттравматического периода, были сходными с изменениями в отростках нейронов в контрольной группе, в связи с чем вышеуказанные качественные изменения отростков нейронов как отдельные признаки не имели диагностического значения при установлении давности ДАП. Однако морфометрические показатели толщины отростков нейронов в группах, сформированных по длительности посттравматического периода, свидетельствовали о статистически значимых различиях групповых средних в целом. Следовательно, для определения временного интервала давности ДАП требуется измерение толщины отростков нейронов как одного из диагностических критериев давности ЧМТ;

3) аксотомия свидетельствовала о прогрессировании общепатологических процессов в отростке нейрона, приводящих к концу 2-х суток после травмы к разрушению элементов цитоскелета и механическому разъединению отростка с образованием морфологического маркера аксотомии – ретракционного шара как одного из диагностических критериев давности ДАП;

4) в отростках астроцитов – патоморфологические изменения не являлись специфическими, отмечались и в группе контроля, следовательно, не имели значения при диагностике ЧМТ;

5) гемоциркуляторные нарушения (спазм артериол, нарушения кровообращения и реологии крови), аналогичные общепринятым при очаговой ЧМТ, имели диагностическое значение при установлении давности любой формы ЧМТ;

6) посттравматическая клеточно-тканевая реакция характеризовалась особенностями: первые реактивные изменения возникали спустя 1 час после травмы и проявлялись активацией микроглии, являющейся основным компонентом клеточной реакции на протяжении 3-х суток; отек мозга развивался только к 12 часам; некроз ткани мозга в центре кровоизлияний и в перифокальных им зонах, а также

нейтрофильная клеточная реакция появлялись к концу 2-х суток; макрофаги в составе клеточной реакции появлялись не ранее 48 часов после травмы; гемосидерофаги и участки демиелинизации на протяжении 3-х суток отсутствовали. Вышеуказанные морфологические признаки специфичной клеточно-тканевой реакции являлись диагностическими критериями определения давности ДАП.

Проведенное научное исследование позволило нам разработать общий алгоритм действий врача – судебно-медицинского эксперта при проведении экспертизы трупов лиц, пострадавших и погибших от ДАП или при подозрении на ДАП (рисунок 22).

При обнаружении трупа пострадавшего с травмой головы, погибшего на месте происшествия, выясняют предварительные сведения об обстоятельствах происшествия, изучают сопроводительную документацию. При смерти пациента в стационаре изучают медицинскую документацию и результаты проведенных прижизненных инструментальных исследований головы.

При секционном исследовании проводят прицельные исследования мягких тканей головы, черепа, головного мозга и его оболочек, подбололочных пространств и желудочков мозга, выявляют и определяют сущность и объем повреждений. Макроскопическое исследование головного мозга должно быть направлено на выявление в глубинных отделах, включая мозолистое тело, диагностического маркера ДАП первых 3-х суток острого периода – первичных кровоизлияний.

При обнаружении кровоизлияний, а также их отсутствие при макроскопическом исследовании в целях дифференциальной диагностики ДАП применяют предложенный нами оригинальный способ секционного исследования мозолистого тела с выделением двух половин его сагиттальных срезов и рациональную апробированную схему изъятия мозолистого тела для гистологического исследования.

В случае обнаружения в мозолистом теле и покрывающем его сером покрове, а также вокруг вен субэпендимарной зоны маркера ДАП первых 3-х суток острого периода – кровоизлияний с установленными нами закономерными морфологическими характеристиками анализируют и сопоставляют их с другими выявленными повреждениями головы, устанавливают механизм возникновения каждого из них и объективизируют ДАП как основную причину смерти. В других случаях необходимо возобновить диагностический поиск иной возможной причины смерти.

Давность посттравматического периода ДАП устанавливают при гистологическом исследовании по разработанному нами алгоритму (рисунок 23).

Объективизацию конкретного временного интервала (в течение 1 часа, от 1 до 12 часов, от 12 до 48 часов, от 48 до 72 часов) посттравматического периода основывают на выявлении и оценке совокупности дифференциально-диагностических признаков специфичной нейровоспалительной реакции, формирующих патогномоничный морфологический комплекс для определения давности первых 3-х суток острого периода ДАП. При этом отдельные его признаки не могут рассматриваться как диагностические.

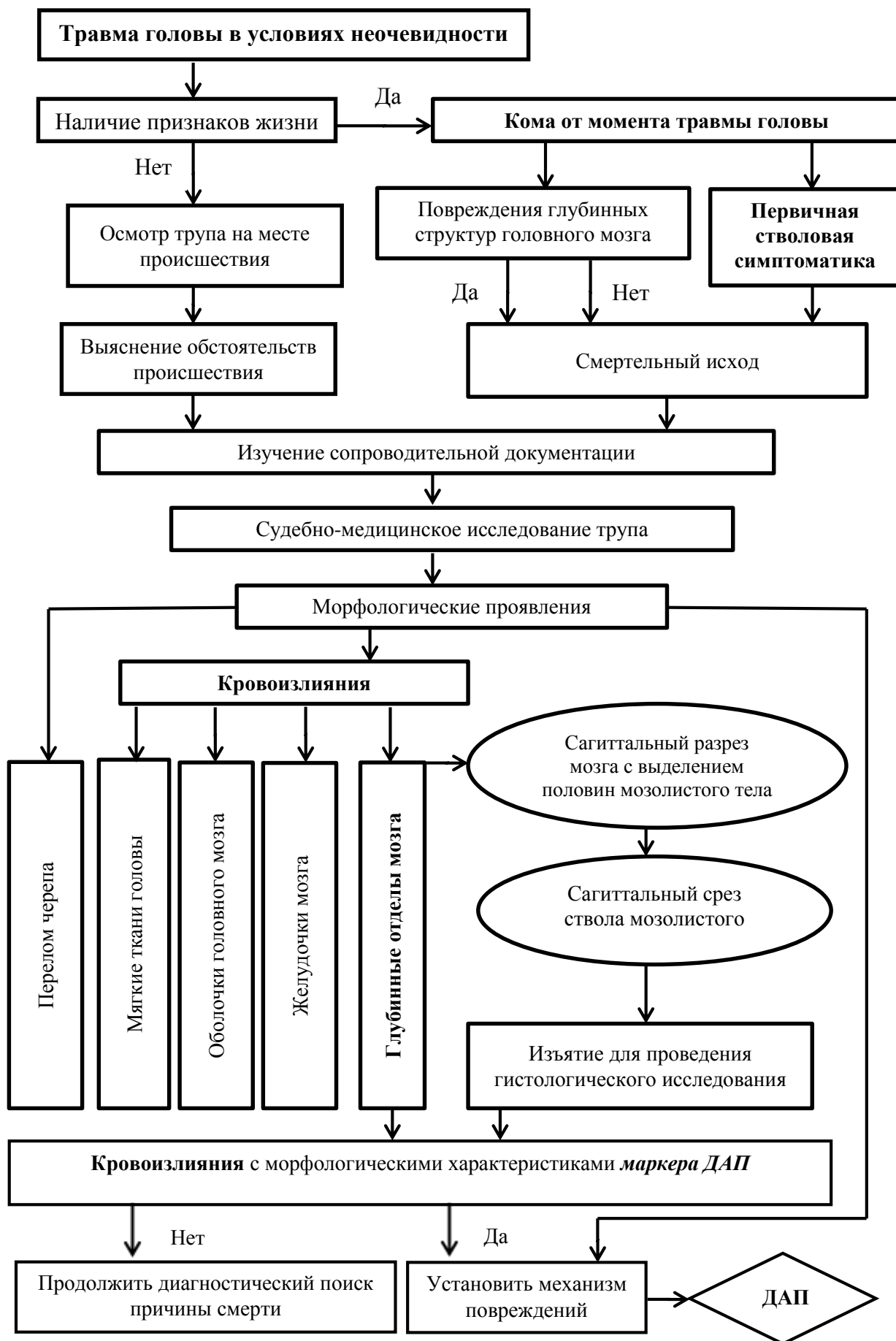


Рисунок 22 – Алгоритм судебно-медицинского исследования трупа лица, погибшего от ДАП или при подозрении на ДАП

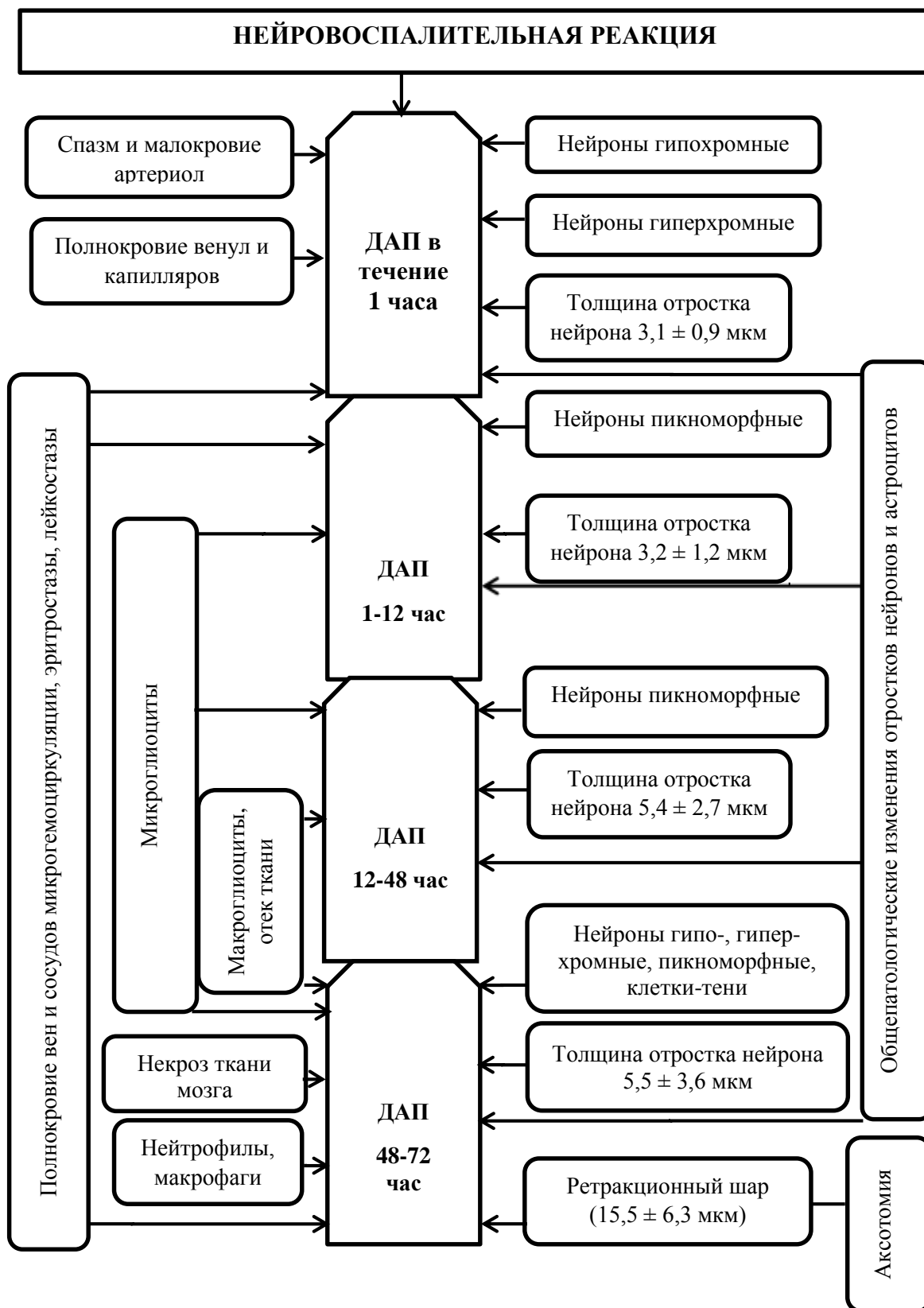


Рисунок 23 – Алгоритм определения временного интервала первых 3-х суток острого посттравматического периода ДАП

Обнаружение и экспертная оценка дифференциальных диагностических признаков первых 3-х суток острого периода ДАП – ректических патогномоничных кровоизлияний и неспецифических ретракционных шаров – доступны при световой микроскопии с применением традиционного гистологического метода окраски срезов гематоксилином и эозином. Определение конкретного временного интервала давности ДАП проводится при световой микроскопии с применением эффективных гистологических методик – традиционной окраски гематоксилином и эозином, ИГХ исследования с антителами к нейрофиламентам, достаточным для выявления ведущего патологического процесса ДАП, и морфометрии.

Комплексным исследованием доказали, что ректические кровоизлияния в мозолистое тело и серый покров с установленными нами закономерными морфологическими характеристиками в сочетании с последовательно развивающимися изменениями нейрон-глио-сосудистого модуля и специфичной клеточно-тканевой нейровоспалительной посттравматической реакцией являлись результатом первичного травматического повреждения головного мозга.

Результатом работы являются разработанный оригинальный научно обоснованный методологический подход и установленные критерии посмертной судебно-медицинской диагностики ДАП первых 3-х суток острого периода и определения давности его временных интервалов (в течение 1 часа, от 1 до 12 часов, от 12 до 48 часов, от 48 до 72 часов), применение которых повысит доказательность экспертных выводов при смертельной ЧМТ.

Основу методологического подхода составил разработанный алгоритм экспертных действий, этапы которого предусматривают выявление макро- и микроскопических признаков, являющихся дифференциально-диагностическими критериями ДАП и его давности, путем изучения головного мозга с применением предложенного оригинального способа секционного исследования мозолистого тела и его изъятия для гистологического исследования, эффективного и рационального комплекса гистологических методик, позволяющих на светооптическом уровне выявить и оценить качественные и количественные их показатели.

Автор унифицировал терминологию микроскопических признаков реактивных изменений при ДАП.

## **ВЫВОДЫ**

1. Установлены региональные медико-социальные особенности пострадавших и погибших от ДАП в посттравматический период первых 3-х суток в городе Москве в период 2014-2019 годы: средний возраст пострадавших и погибших составил 37,2 лет, среди них были преимущественно мужчины (78%) работоспособного возраста (92%); 51% пострадавших получили ДАП при автомобильной травме, в числе потерпевших 51% – пешеходы; 42% пострадавших на момент получения травмы находились в состоянии алкогольного опьянения; в 25% случаев травма произошла весной; в одной трети случаев – в вечернее и ночное время суток.

2. Характерным клиническим проявлением первых 3-х суток острого периода ДАП являлась кома, которая развивалась непосредственно после травмы головы, сохранялась до смертельного исхода, сопровождалась доминирующей первично-ство-



ловой неврологической симптоматикой, гемодинамическими и дыхательными нарушениями и не переходила в вегетативное состояние. У 59,5% пострадавших прижизненная компьютерная томография не выявляла кровоизлияния в головной мозг.

3. Диагностическим морфологическим маркером ДАП первых 3-х суток острого посттравматического периода являлись кровоизлияния с установленными характеристиками в глубинные отделы головного мозга (87%), преимущественно в мозолистое тело (92%), его ствол (95%) и покрывающий ствол серый покров (78%), вокруг вен субэпендимарной зоны (64%) на участке от колена до середины ствола мозолистого тела (97%).

4. ДАП первых 3-х суток острого посттравматического периода характеризовалось патогномичным морфологическим комплексом, включающим: 1) *ректические кровоизлияния* в ствол мозолистого тела и покрывающий его серый покров, а также вокруг вен субэпендимарной зоны преимущественно на участке от колена до середины ствола: мелкоочаговые вытянутой формы, четко контурирующиеся, разных размеров, с длиной до 4 мм, шириной до 0,8 мм, однонаправленные, ориентированные с наклоном под разным углом от нижней до верхней поверхности сагиттального среза ствола мозолистого тела, в количестве не менее трех, расположенные группой на ограниченных участках размером до 1,5x1,0 см без четких границ, независимо от длительности посттравматического периода; 2) *морфологические маркеры повреждений отростков нейронов*, характеризующиеся закономерностями развития изменений: а) внутриклеточные изменения, обусловленные нарушениями внутриклеточного транспорта и изменениями цитоскелета, проявляющиеся независимо от длительности посттравматического периода неровными контурами и неравномерной толщиной отростков ( $4,75 \pm 2,6$  мкм) с сохраненной целостью их оболочки, участками неравномерной окраски и фрагментарного уплотнения, зернисто-глыбчатого распада и фибриллолиза нейрофиламентов, зонами четкообразной деформации, вакуолизации цитоплазмы и очагового отека с образованием варикозного и колбовидного утолщений, представленными на сагиттальных срезах округлым образованием диаметром  $8 \pm 1,85$  мкм с неровными контурами, б) аксотомия вследствие прогрессирования посттравматического патологического процесса, обусловленная разрушением цитоскелета, в том числе нейрофиламентов, развивающаяся к концу 2-х суток после травмы, дефиницией которой является разъединение отростка нейрона, маркером – ретракционный шар диаметром  $15,5 \pm 6,3$  мкм; 3) *специфичную нейровоспалительную реакцию*.

5. Основным дифференциальным диагностическим маркером ДАП первых 3-х суток острого периода являются ректические кровоизлияния в ствол мозолистого тела и серый покров, а также вокруг вен субэпендимарной зоны с установленными характеристиками. Повреждения отростков нейронов являются проявлением быстро прогрессирующего полиэтиологического общепатологического процесса, приводящего к концу 2-х суток после травмы к закономерной аксотомии, для обозначения которой следует применять унифицированный термин – «ретракционный шар». Проводить дифференциальную диагностику изменений отростков нейронов необходимо с учетом сопутствующих иных травм, отравлений, соматических заболеваний, фоновых состояний организма.

6. Определение временного интервала давности ДАП основывается на выявлении в зоне ректических кровоизлияний комплекса признаков последовательно развивающихся изменений нейрон-глио-сосудистого модуля и специфичной клеточно-тканевой нейровоспалительной посттравматической реакции. Отдельные признаки комплекса не могут рассматриваться как диагностические для определения давности ЧМТ.

7. Разработан научно обоснованный оригинальный методологический подход посмертной судебно-медицинской диагностики ДАП и давности первых 3-х суток острого посттравматического периода на основе проведенного комплекса морфологических исследований для установления объективных и доказательных диагностических критериев.

8. Предложен алгоритм экспертных действий при судебно-медицинской экспертизе трупов лиц, пострадавших и погибших от ДАП или при подозрении на него, предусматривающий эффективный и рациональный перечень морфологических методов исследований головного мозга и способы оценки полученных результатов.

9. При ЧМТ обязательно надлежит исследовать мозолистое тело по разработанному запатентованному оригинальному способу секционного исследования, схеме рационального его изъятия и сегментации для гистологического исследования с целью дифференциальной диагностики и установления формы ЧМТ.

10. Результаты диссертационного исследования направлены на доказательность судебно-медицинской диагностики ДАП как тяжелой формы ЧМТ и объективизацию экспертных выводов, доступны для использования в повседневной практической деятельности учреждений судебно-медицинской экспертизы различного уровня, а также медицинских и научных организаций, занимающихся травмами, заболеваниями и изучением головного мозга.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Судебно-медицинская посмертная диагностика ДАП должна основываться на комплексной оценке доказательных макро- и микроскопических диагностических признаков, выявляемых классическими, оригинальными и современными методами, а также клинической картины и результатов прижизненных инструментальных исследований головного мозга при смерти пострадавшего в стационаре.

2. Судебно-медицинское исследование трупа лица с травмой головы, смерть которого наступила на месте происшествия, или умершего в стационаре в посттравматический период первых 3-х суток от травмы, не исключаящей ДАП, требует выяснения предварительных сведений об обстоятельствах происшествия, изучения направительной и медицинской документации. При наличии у пострадавшего комы непосредственно после травмы головы и клинических признаков доминирующей первично-стволовой неврологической симптоматики, сохраняющихся в течение всего посттравматического периода, а также обнаружении кровоизлияний (по данным инструментальных исследований) в головном мозге или их отсутствие исследование трупа должно быть целенаправленным на установление дифференциально-диагностических признаков ДАП по предложенному алгоритму.

3. Для выявления при ДАП точной анатомо-топографической локализации и морфологических характеристик первичных травматических кровоизлияний секционное исследование головного мозга необходимо проводить по общепризнан-

ным методикам с дополнительным использованием разработанного и запатентованного оригинального способа исследования мозолистого тела, применяя рациональную схему изъятия и сегментации с маркировкой ствола мозолистого тела для проведения гистологического исследования.

4. Для установления при ДАП первых 3-х суток острого посттравматического периода первичных кровоизлияний в мозолистое тело в повседневной практике эффективна световая микроскопия гистологических срезов, окрашенных традиционной окраской гематоксилином и эозином.

5. Микроскопическое исследование мозолистого тела предусматривает выявление по предложенному алгоритму экспертных действий патогномоничного для ДАП первых 3-х суток острого посттравматического периода морфологического комплекса, включающего ректические кровоизлияния с установленными характеристиками и реактивные изменения, оценку которых проводят с учетом взаимосвязи с закономерностями строения и гистоархитектоники мозолистого тела и серого покрова.

6. Выявленные качественные изменения отростков нейронов (неровные контуры, неравномерная толщина, варикозные и колбовидные утолщения, участки вакуолизации и отека цитоплазмы, фрагментарного уплотнения, зернисто-глыбчатого распада нейрофиламентов и фибриллолиза, зоны четкообразной деформации, а также аксотомия) сами по себе являются неспецифическими, относятся к общепатологическим и не позволяют определить их травматический или нетравматический генез.

7. Дифференциальную диагностику патоморфологических изменений отростков нейронов при ДАП необходимо проводить с учетом сопутствующих ЧМТ иных травм, отравлений, соматических заболеваний и фоновых состояний организма.

8. Для определения давности первых 3-х суток острого периода ДАП следует использовать следующие временные интервалы: в течение 1 часа после травмы; от 1 до 12 часов; от 12 до 48 часов; от 48 до 72 часов. Давность ЧМТ устанавливают по комплексу дифференциально-диагностических признаков специфичной нейровоспалительной реакции, используя рациональные и эффективные гистологические методы окраски гематоксилином и эозином дополнительно с применением ИГХ исследования с антителами к нейрофиламентам и морфометрии. Отдельные признаки комплекса не могут рассматриваться как диагностические для определения давности ДАП.

9. Ректические кровоизлияния с установленными морфологическими характеристиками в ткань мозолистого тела и серый покров в сочетании с последовательно развивающимися изменениями нейрон-глио-сосудистого модуля и специфичной клеточно-тканевой нейровоспалительной посттравматической реакцией следует оценивать как результат первичного травматического повреждения головного мозга.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективой являются дальнейшие научные исследования, основанные на принципах системного подхода, доказательности и эффективности, направленные на изучение головного мозга как целостного объекта ЧМТ с ее механизмом, факторами и условиями, многообразными типами взаимосвязей, возникающими как в

момент травмы, так в различные периоды течения травматической болезни головного мозга, поиск прижизненных и посмертных способов выявления их проявлений с помощью современных высокотехнологичных доступных для экспертной практики методов диагностики, что послужит основой для совершенствования дифференциальной диагностики ДАП. Полученные данные позволят разработать единую обобщенную научную теорию ДАП как тяжелой формы ЧМТ.

Перспективным является изучение патоморфологических изменений в зонах травматических повреждений головного мозга при ДАП, их взаимосвязь со строением конкретных отделов мозга. Предлагаемая перспектива научных исследований будет служить основой для разработки усовершенствованного комплекса научно обоснованных критериев прижизненной и посмертной диагностики ДАП с позиций мультидисциплинарного подхода и иметь важное прикладное значение в улучшении лечебно-диагностического процесса ЧМТ.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Морозов, Ю. Е. Определение давности повреждений головного мозга по изменениям ядрышкового организатора в астроцитах / Ю. Е. Морозов, **Е. М. Колударова**, Д. В. Горностаев, А. Н. Кузин, Ж. В. Дорошева // **Судебно-медицинская экспертиза**. – 2018. – Т. 61, № 4. – С. 16-18.

2. Морозов, Ю. Е. Морфологическая характеристика коры мозжечка при ожоговой травме / Ю. Е. Морозов, Ж. В. Дорошева, Д. В. Горностаев, **Е. М. Колударова**, Ю. И. Пиголкин // **Судебно-медицинская экспертиза**. – 2018. – Т. 61, № 4. – С. 24–27.

3. **Колударова, Е. М.** Аспекты посмертной диагностики диффузного аксонального повреждения мозга // Е. М. Колударова, Е. С. Тучик // **Вестник судебной медицины**. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 44-49.

4. **Колударова, Е. М.** Нейро-глиососудистый модуль мозолистого тела в диагностике диффузного аксонального повреждения / Е. М. Колударова, О. В. Зориков, Е. С. Тучик // **Судебная медицина**. – 2020. – Т. 6, № 4. – С. 30-34.

5. **Колударова, Е. М.** Серый покров мозолистого тела в диагностике диффузного аксонального повреждения мозга / Е. М. Колударова, Е. С. Тучик, О. В. Зориков // **Вестник судебной медицины**. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 4-7.

6. **Колударова, Е. М.** Посмертная диагностика диффузного аксонального повреждения с учетом гистоархитектоники мозолистого тела / Е. М. Колударова, Е. С. Тучик, О. В. Зориков // **Судебно-медицинская экспертиза**. – 2021. – Т. 64, № 1. – С. 18-20.

7. **Колударова, Е. М.** Аксотомия в посмертной диагностике диффузного аксонального повреждения головного мозга / Е. М. Колударова, Е. С. Тучик, О. В. Зориков // **Судебно-медицинская экспертиза**. – 2021. – Т. 64, № 2. – С. 14-17.

8. **Колударова, Е. М.** Судебно-медицинские критерии диагностики давности диффузного аксонального повреждения мозга при черепно-мозговой травме / Е. М. Колударова // **Судебно-медицинская экспертиза**. – 2021. – Т. 64, № 3. – С. 17-20.

9. Зориков, О. В. Оригинальный способ секционного исследования мозолистого тела при диффузном аксональном повреждении головного мозга / О. В. Зориков, Е. С. Тучик, **Е. М. Колударова**, П. С. Суменков // **Судебно-медицинская экспертиза**. – 2021. – Т. 64, № 3. – С. 45-47.

10. **Колударова, Е. М.** Особенности нейровоспалительной реакции в остром посттравматическом периоде диффузной черепно-мозговой травмы / Е. М. Колударова, Е. С. Тучик, И. А. Жежель // **Вестник судебной медицины**. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 18-21.

11. **Колударова, Е. М.** Ошибки при диагностике диффузного аксонального повреждения мозга / Е. М. Колударова, Е. С. Тучик // **Судебно-медицинская экспертиза**. – 2021. – Т. 64, № 4. – С. 13-16.

12. **Колударова, Е. М.** Методология судебно-медицинской диагностики диффузного аксонального повреждения головного мозга / Е. М. Колударова, Е. С. Тучик // **Судебно-медицинская экспертиза**. – 2022. – Т. 65, № 1. – С. 14-19.

13. **Колударова, Е. М.** Проблемы судебно-медицинской диагностики острого периода диффузного аксонального повреждения головного мозга / Е. М. Колударова, Е. С. Тучик // **Судебно-медицинская экспертиза**. – 2022. – Т. 65, № 2. – С. 54-58.

14. **Колударова, Е. М.** Клиническая и макроскопическая характеристика диффузного аксонального повреждения мозга в остром посттравматическом периоде / Е. М. Колударова, Е. С. Тучик // **Судебно-медицинская экспертиза**. – 2022. – Т. 65, № 4. – С. 24-27.

15. Зориков, О. В. Экспертные ошибки при формулировании судебно-медицинского диагноза и выводов в случаях диффузного аксонального повреждения мозга / О. В. Зориков, **Е. М. Колударова**, Е. С. Тучик, А. А. Гринь // **Судебно-медицинская экспертиза**. – 2022. – Т. 65, № 5. – С. 21-25.

16. **Колударова, Е. М.** Морфологические маркеры патофизиологических изменений отростков нейронов в остром посттравматическом периоде диффузного аксонального повреждения мозга / Е. М. Колударова, Е. С. Тучик, О. В. Зориков // **Судебно-медицинская экспертиза**. – 2022. – Т. 65, № 6. – С. 47-50.

17. Горностаев, Д. В. Возможности судебно-медицинской диагностики аксонального повреждения в первые часы с момента возникновения травмы посредством иммуногистохимического метода исследования / Д. В. Горностаев, Ю. С. Брикова, И. Г. Тирская, **Е. М. Колударова** // **Московская медицина**. – 2017. – № S2. – С. 48-49.

18. **Колударова, Е. М.** О проблеме посмертной диагностики диффузного аксонального повреждения / Е. М. Колударова, Е. С. Тучик // **Декабрьские чтения по судебной медицине в РУДН : актуальные вопросы судебной медицины и общей патологии : сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 55-летию кафедры судебной медицины Медицинского института Российского университета дружбы народов. Москва, 20 декабря 2019 г. / под ред. Д. В. Сундукова, М. Л. Благоднарова**. – Москва : РУДН, 2020. – С. 141-147.

19. **Колударова, Е. М.** Экспертная оценка изменений аксонов при диффузном аксональном повреждении / Е. М. Колударова, Е. С. Тучик, О. В. Зориков //

Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики – 2020 : материалы международного конгресса / под ред. проф. В. А. Клевно. – М.: Ассоциация СМЭ, 2020. – С. 76-77.

20. **Колударова, Е. М.** Особенности строения мозолистого тела в диагностике диффузного аксонального повреждения мозга / Е. М. Колударова, Е. С. Тучик // Вехи истории Российского центра судебно-медицинской экспертизы. К 90-летию со дня образования. Труды Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Том 1. 21-22 октября 2021, Москва // под общ. ред. д.м.н., проф. И. Ю. Макарова. – Тамбов : ООО фирма «Юлис», 2021. – С. 417-423.

21. Зориков, О. В. Вопросы судебно-медицинской диагностики черепно-мозговой травмы с диффузным аксональным повреждением мозга / О. В. Зориков, Е. С. Тучик, **Е. М. Колударова** // Вехи истории Российского центра судебно-медицинской экспертизы. К 90-летию со дня образования. Труды Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Том 1. 21-22 октября 2021, Москва // под общ. ред. д.м.н., проф. И. Ю. Макарова. – Тамбов : ООО фирма «Юлис», 2021. – С. 385-389.

22. **Колударова, Е. М.** Особенности строения и гистоархитектоники мозолистого тела человека / Е. М. Колударова, Е. С. Тучик // Сборник научных трудов всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной памятной дате института (60-летию НИИ морфологии человека им. академика А. П. Авцына). – М. : ФГБНУ НИИМЧ им. академика А. П. Авцына, 2021. – С. 91-92.

23. **Колударова, Е. М.** Судебно-медицинская диагностика острого периода диффузного аксонального повреждения мозга / Е. М. Колударова, Е. С. Тучик // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики – 2021 : материалы международного конгресса / под ред. проф. В. А. Клевно. – М. : Ассоциация СМЭ, 2021. – С. 94-95.

24. **Колударова, Е. М.** Проблема полисемии аксотомии при диффузном аксональном повреждении мозга / Е. М. Колударова, Е. С. Тучик // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики – 2022 : материалы международного конгресса / под ред. проф. В. А. Клевно. – М. : Ассоциация СМЭ, 2022. – С. 102-103.

### **ПАТЕНТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Патент на изобретение RU №2737580 С1. Способ посмертной диагностики диффузного аксонального повреждения мозга и определение его давности / Е. М. Колударова, Е. С. Тучик, О. В. Зориков; заявитель и патентообладатель **Колударова Е. М.** – № 2020116577; заявл. 21.05.2020; опубл. 01.12.2020, Бюл. № 34. – 36 с.