

АНАЛІЗ МОЖЛИВОСТЕЙ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ КРОВОВИЛИВІВ У РЕЧОВИНУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Гараздюк М. С.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Резюме. Черепно-мозкова травма є одним із найбільш поширених та складних за своїми наслідками видів механічного ушкодження сьогодення, що охоплює багато галузей медичної практики, зокрема нейрохірургію, неврологію, реабілітацію, судову медицину та інші, вимагаючи мультидисциплінарного підходу до її вирішення.

Мета роботи: на основі даних літературних джерел провести аналіз можливостей сучасних методів дослідження для діагностики крововиливів у речовину головного мозку людини та їх генезу.

Результати. Золотим стандартом верифікації діагнозу в судово-медичній практиці є судово-медичне гістологічне дослідження, проте класична методика гістологічної диференційної діагностики генези та часу утворення крововиливу в речовину головного мозку не є ефективною. Діагностика черепно-мозкової травми може бути ускладненою у випадках, коли відсутні макроскопічні ознаки травматичного удару головою та мало відомо про обставини смерті. Тому низка учених розглядали можливість використання біомаркерів для надання об'єктивних доказів черепно-мозкової травми як причини смерті або для оцінки часу виживання та часу після смерті померлого. Потенційно успішними у сфері діагностики черепно-мозкової травми виявилися біофізичні дослідження із застосуванням лазера. Попередні висновки щодо можливості диференціації генези крововиливу в головний мозок методом реконструкції розподілів величини флуктуацій лінійного дихроїзму дали позитивні результати.

Висновок. Виявлено, що біохімічні дослідження демонструють значні успіхи в діагностиці черепно-мозкової травми, деякі маркери навіть дають змогу віддиференціювати генезу крововиливу в головний мозок, проте судово-медична практика потребує розроблення простих у використанні високоефективних методів верифікації виду травми головного мозку людини. Таку роль потенційно можуть виконувати фізико-оптичні методи, які базуються на опроміненні лазером біооб'єктів з подальшим математично-статистичним обробленням отриманих даних.

Ключові слова: судова медицина, черепно-мозкова травма, крововиливи в речовину головного мозку травматичної та нетравматичної генези, геморагічний інсульт, ішемічний інфаркт, диференційна діагностика.

Вступ. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є одним із найбільш поширених та складних за своїми наслідками видів механічного ушкодження сьогодення, що охоплює багато галузей медичної практики, зокрема нейрохірургію, неврологію, реабілітацію, судову медицину та ін., вимагаючи мультидисциплінарного підходу до її вирішення [1-23]. Нейрохірурги вказують, що травматичні ушкодження черепа та головного мозку складають 30-40 % усіх травм і займають перше місце за показниками летальності та інвалідизації серед осіб працездатного віку [1, 2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно у світі отримують ЧМТ понад 10 млн. осіб, 250-300 тис із цих випадків завершуються летально. Стосовно України, частота ЧМТ у різних регіонах представлена показниками від 2,3 до 6 випадків (в середньому 4-4,2) на 1000 населення, відповідно смертність становить 2,4 випадки на 10 тис. населення (порівняймо, у США цей показник представлений цифрами 1,8-2,2) [1, 2]. Найчастіше травматичне ушкодження кісток черепа та речовини головного мозку людини є наслідком падіння з висоти та дорожньо-

транспортних пригод, причому групою ураження є здебільшого люди віком до 45 років [1-3]. В умовах сьогодення в Україні дуже часто ЧМТ спричинена вогнепальними та мінно-вибуховими скалковими пораненнями.

Мета роботи: на основі даних літературних джерел провести аналіз можливостей сучасних методів дослідження для діагностики крововиливів у речовину головного мозку людини та їх генезу.

Результати дослідження. Класичними методами верифікації діагнозу в судово-медичній практиці є судово-медичне гістологічне дослідження. Були спроби дослідження генези крововиливу в речовину головного мозку (РГМ) та давності його утворення методами фарбування гістологічних препаратів за Нісслем, Шпіль-Маєром та за Перлсом, проте аналіз отриманих даних морфологічних змін тканинних елементів РГМ людини з різною генезою утворення крововиливів виявив відсутність стабільних взаємозв'язків між змінами в структурі нервової тканини та причиною формування крововиливу [4, 5]. Щодо давності утворення крововиливу, то гістологічне дослідження виявило появу залізовмісного пігменту в різний час після утворення крововиливів, проте жодних лінійних залежностей появи гемосидерину з часом утворення геморагії не було виявлено. Тому можна зробити висновок, що класична методика гістологічної диференційної діагностики генези та часу утворення крововиливу в РГМЛ не є ефективною, проте слід зазначити, що в цих роботах відображено наявність дегенеративних змін у речовині мозку, це може слугувати матеріалом для подальших досліджень.

Діагностика ЧМТ може бути ускладненою у випадках, коли відсутні макроскопічні ознаки травматичного удару головою та мало відомо про обставини смерті. Тому низка учених розглядали можливість використання біомаркерів для надання об'єктивних доказів ЧМТ як причини смерті або для оцінки часу виживання та часу після смерті померлого [6-17]. Науковці провели систематичний огляд доступної наукової літератури щодо біомаркерів, пов'язаних із ЧМТ, які слід використовувати в судово-медичних цілях, зокрема перспективи використання легко доступних під час розтину біооб'єктів, наприклад, сечі та склоподібного тіла ока людини [6, 7].

Окрему зацікавленість у дослідників викликала можливість дослідження біомаркерів ЧМТ на основі крові [8]. Проте не було виділено кількісно визначених показників, які б із високою достовірністю представляли реверсію та відновлення після травми або вказували на час її заподіяння. Білкові та небілкові біомаркери на основі крові і надалі активно вивчають, хоча жодна з попередніх спроб у встановленні єдиного біомаркера для надійного виявлення ЧМТ щодо співвідношення чутливості / специфічності у посмертних умовах не була успішною. Деякі науковці вивчали комбінації біомаркерів рідин організму, отриманих посмертно, для можливого підвищення точності біохімічного виявлення ЧМТ [9]. Для дослідження відбирали зразки сироватки крові та цереброспінальної рідини (ЦСР), надалі оцінювали такі вісім пов'язаних із ЧМТ біомаркерів: нейротрофічний фактор мозку (НТФМ), феритин, гліальний фібрилярний кислий білок (ГФКБ), інтерлейкін 6 (ІЛ-6), лактатдегідрогеназа, ліпокалін, асоційований з нейтрофільною желатиназою, нейрон-специфічна енолаза (НСЕ) та білок β , що зв'язує кальцій S100. Було проведено як оцінку кореляції між окремими біомаркерами, так і аналіз порогового значення з акцентом на специфічність для всіх досліджуваних речовин. На основі цих значень розроблено алгоритм для оцінки найбільш точної комбінації біомаркерів, яка б дозволила виявити гострі летальні ЧМТ у живих осіб. Результати показали, що 92,45 % вище вказаної патології можна було діагностувати за допомогою комбінації ІЛ-6 і ГФКБ у спинно-мозковій рідині. Це дослідження надає докази того, що гострі летальні ЧМТ можна виявити з високою статистичною точністю за допомогою судово-біохімічних досліджень.

Parmeet Kaur et all. наголошують на важливому значенні ролі розвитку вторинного ушкодження у підході до діагностики крововиливу в РГМ [3, 10]. З урахуванням того, що початкова сила пошкодження призводить до первинної травми головного мозку, яка, зі свого боку, спричиняє руйнування та порушення архітекτονіки нервової тканини у ранньому періоді

після травми, слід брати до уваги, що ці вторинні ушкодження викликають зміни в роботі клітин і прогресування травматизації через такі фактори, як утворення вільних радикалів, деполяризація мембран та утворення набряку, порушення гематоенцефалічного бар'єру, гомеостазу кальцію, внутрішньочерепна гематома. Щодо живих осіб, то передбачення динаміки розвитку ЧМТ полягає в найкращому знанні цих патогенетичних механізмів та посиленні заходів, які обмежують вторинне пошкодження мозку.

Деякі дослідники звернули увагу, що сироваткові екзосоми miR-133a-3p, miR-206 і miR-549a-3p значно відрізняються, що залежить від тяжкості ЧМТ і в контрольних групах [11, 12]. Результати їх досліджень виявили, що сироваткові екзосоми miR-9-3p, miR-206 і miR-549a-3p показали добру прогностичну цінність як біомаркери ЧМТ, наприклад, рівень miR-9-3p у плазмі у випадку тяжкої форми ураження мозку був вищим у 6,5 і 9,2 рази порівняно з групою контролю. Крім того, для подальшої перевірки того, чи можна сироваткові екзосоми miR-206 і miR-549a-3p використовувати як потенційні біомаркери у пацієнтів із ЧМТ, а також для розуміння механізму їх можливого впливу, додатково визначили вміст НФЛМ, супероксиддисмутази людини, фактор росту ендотеліальних клітин судин людини, НСЕ та рівень протеїну S100 β у сироватці крові у таких пацієнтів. Результати показали, що сироваткові екзосоми miR-206 і miR-549a-3p показали добру кореляцію з НСЕ, НФЛМ і S100 β . Тобто сироваткові екзосоми miR-206 і miR-549a-3p можуть служити потенційними біомаркерами в пацієнтів із ЧМТ.

Схожий підхід продемонстрували у своїх дослідженнях Ondruschka B, Sieber M, et al [13]. Вони відзначають, що до теперішнього часу неможливо визначити смертельну ЧМТ до проведення посмертних рентгенологічних досліджень або розтину, причому навіть під час проведення останнього не завжди одразу можливо точно вказати генезу крововиливу. Тому їх дослідження також було спрямоване на біохімію, але на відміну від інших дослідників, на посмертну. Окрім того, досліджувалися значення ГФКБ, НФЛМ і ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів на часовому проміжку 148 годин з моменту настання смерті, причому в досліджуваних випадках цей час приблизно дорівнював часу отримання травми. Аналізували за допомогою кількісних хемілюмінесцентних мультиплексних імуноаналізів. Основні результати вказують на те, що використання рідких зразків із доброю макроскопічною якістю є більш актуальним для значущого аналізу біомаркерів, ніж довжина посмертного інтервалу. Доведено, що всі досліджувані білки відрізняють летальні випадки при ЧМТ від контрольних у спинномозковій рідині, а щодо сироватки крові, то лише ГФКБ може підтвердити травму. Це дослідження є першим підходом до спільного вимірювання трьох білків у спинномозковій рідині та сироватці крові під час аутопсії. Представлені результати підкреслюють можливе використання посмертної біохімії як додаткового інструмента в рутинній судово-медичній практиці.

Окремим питанням у судово-медичній травматології є діагностика травматичного пошкодження аксона (ТПА), що є однією із поширених патологічних змін під час первинного ураження головного мозку і часто спричинене дією зовнішньої сили на голову, яка змушує пучки білої речовини генерувати напругу зсуву та натягування, що, зі свого боку, призводить до пошкодження нервової тканини і порушення цитоскелета [14-17]. Більшість досліджених біомаркерів ТПА використовуються для передбачення, оцінки та прогнозу в живому організмі. Суб'єктами дослідження є здебільшого живі люди або модельні тварини, що не підходить для посмертної діагностики ТПА, також бракує систематичних досліджень та узагальнення діагностичних маркерів аутопсії для діагностики такої патології. Учені звернули увагу на можливу роль білка, асоційованого з мікротрубочками протеїну тау (БМПТ) як біомаркера у випадку ТПА, проте було вирішено досліджувати його в таких біорідинах, як сеча, слина та склоподібне тіло, хоча у попередніх дослідженнях звертали увагу на кров та спинномозкову рідину, отриманих під час судово-медичних розтинів. Біологічні рідини збирали протягом ~24 годин після смерті та порівнювали за допомогою тесту ELISA [15]. Цікаво, що паралельно відбиралися гістологічні зразки мозку і нирки. Зразки мозку фарбували за допомогою імуногістологічної методики

антитілами проти віментину (V9) і гістологічно за допомогою трихромного методу Меллорі (для оцінки структурного пошкодження елементів гематоенцефалічного бар'єру), тоді як зразки нирок фарбували імуногістологічно антитілами проти БАПТ (для оцінки валідності такого дослідження під час діагностики ЧМТ). Дослідники також спостерігали підвищені рівні концентрації БАПТ у слині та сечі. Ці зміни супроводжувалися пошкодженням структурних елементів гематоенцефалічного бар'єру (пошкодження ендотелію судин і базальної мембрани судин). Відповідно до цього підвищені концентраційні рівні БАПТ у цих біорідинах слід розглядати як маркер ЧМТ під час патологоанатомічного дослідження навіть у випадках, коли травма голови не була безпосередньою причиною смерті.

Також варто відзначити спроби діагностики ТПА за допомогою пептиду RGD, який є антагоністом білка інтегрину механотрансдукції, щоб дослідити роль механічної сигналізації, що передається інтегрином у патогенезі ТПА щурів [16]. Щурів піддавали навантаженню з лінійним прискоренням, і спостерігали зміни в експресії протеїну-попередника бета-амілоїду (β -APP), ультраструктурі скелета, світлі нейрофіламентів скелетного білка (NF-L) і α -тубуліні в стовбурі мозку, що вказує на те, що RGD може полегшити тяжкість пошкодження аксонів у щурів під час ТПА. Крім того, експресія β -інтегрину була сильнішою та централізованою в стовбурі мозку померлого від ТПА порівняно з іншими видами смерті ненасильницької генези. Учені припустили, що опосередковане інтегрином пошкодження цитоскелета нервової тканини відіграє важливу роль у ТПА, а інтегрин має потенціал як його біомаркер.

Біохімічні дослідження демонструють значні успіхи в діагностиці ЧМТ, деякі маркери навіть дають змогу віддиференціювати генезу крововиливу в головний мозок, проте судово-медична практика потребує розроблення простих у використанні високоефективних методів верифікації виду травми головного мозку людини. Таку роль потенційно можуть виконувати фізико-оптичні методи, які базуються на опроміненні лазером біооб'єктів з подальшим математично-статистичним обробленням отриманих даних [18-24].

Попередні дослідження щодо можливості диференціації генези крововиливу в головний мозок методом реконструкції розподілів величини флукуацій лінійного дихроїзму дали позитивні результати [18]. Для судово-медичного експерта-практика основним є об'єктивність, точність та швидкість отримання результату, що повною мірою могли б задовільнити методи лазерної поляриметрії під час проведення диференційної діагностики крововиливів травматичної та нетравматичної генези в речовину головного мозку людини. Тому варто продовжувати розроблення та дослідження цих методів із зазначеною метою.

Висновки. Біохімічні дослідження демонструють значні успіхи під час діагностики ЧМТ, деякі маркери навіть дають змогу віддиференціювати генезу крововиливу у головний мозок, проте судово-медична практика потребує розроблення простих у використанні високоефективних методів верифікації виду травми головного мозку людини. Таку роль потенційно можуть виконувати фізико-оптичні методи, які базуються на опроміненні лазером біооб'єктів з подальшим математично-статистичним обробленням отриманих даних.

Література

1. Стандартизація в нейрохірургії. Частина 1. Травматичні ушкодження центральної та периферичної нервової системи. За ред. академіка НАМН України, проф. Є. Г. Педаченка. Київ: ДУ «ІНХ НАМНУ», 2019. 152 с.
2. Kozan NM, Dynaev OV. Traumatic Brain Injury: Current Trends Towards the Increase of the Number of Cases and Its Diagnosis. Архів клінічної медицини. 2023; 29(2):17-20. doi: 10.21802/acm.2023.2.17
3. Kaur P, Sharma S. Recent Advances in Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. Curr Neuropharmacol. 2018;16(8):1224-38. doi: 10.2174/1570159X15666170613083606

4. Гараздюк МС. Диференційні можливості методу фарбування гістологічних препаратів за перлсом для встановлення давності утворення крововиливу травматичного та нетравматичного генезу в речовину головного мозку. Судово-медична експертиза. 2022;1:40-4. doi: 10.24061/2707-8728.1.2022.6
5. Гараздюк МС. Визначення давності утворення крововиливів травматичного та нетравматичного генезів у речовину головного мозку людини методом реконструкції розподілів величини флукуацій лінійного дихроїзму. Судово-медична експертиза. 2021;1:25-35. doi: 10.24061/2707-8728.1.2021.4
6. Zwirner J, Kulakofsky R, Fitzek A, Schröder AS, Bohnert S, Franke H, et al. Forensic biomarkers of lethal traumatic brain injury. *Int J Legal Med.* 2022;136(3):871-886. doi: 10.1007/s00414-022-02785-2
7. Савка ІГ, Кривецький ВВ, Козань НМ. Сучасні можливості та перспективи дослідження рідин та середовищ організму людини для діагностики часу настання смерті. Буковинський медичний вісник. 2020;24(3):179-84. doi: 10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.90
8. McBride WR, Eltman NR, Swanson 2nd RL. Blood-Based Biomarkers in Traumatic Brain Injury: A Narrative Review With Implications for the Legal System. *Cureus [Internet].* 2023 Jun[cited 2024 Feb 16];15(6): e40417. Available from: <https://www.cureus.com/articles/162963-blood-based-biomarkers-in-traumatic-brain-injury-a-narrative-review-with-implications-for-the-legal-system#!/> doi: 10.7759/cureus.40417
9. Zwirner J, Bohnert S, Franke H, Garland J, Hammer N, Möbius D, et al. Assessing Protein Biomarkers to Detect Lethal Acute Traumatic Brain Injuries in Cerebrospinal Fluid. *Biomolecules [Internet].* 2021 Oct[cited 2024 Feb 14];11(11):1577. Available from: 10.3390/biom11111577 doi: 10.3390/biom11111577
10. Robinson CP. Moderate and Severe Traumatic Brain Injury. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2021;27(5):1278-300. doi: 10.1212/CON.0000000000001036
11. Yang Y, Wang Y, Li P, Bai F, Liu C, Huang X. Serum exosomes miR-206 and miR-549a-3p as potential biomarkers of traumatic brain injury. *Sci Rep [Internet].* 2024 May[cited 2024 Jun 11];14(1):10082. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-60827-8> doi: 10.1038/s41598-024-60827-8
12. Das Gupta S, Ciszek R, Heiskanen M, Lapinlampi N, Kukkonen J, Leinonen V, et al. Plasma miR-9-3p and miR-136-3p as Potential Novel Diagnostic Biomarkers for Experimental and Human Mild Traumatic Brain Injury. *Int J Mol Sci [Internet].* 2021 Feb[cited 2024 Jan 23];22(4):1563. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/4/1563> doi: 10.3390/ijms22041563
13. Ondruschka B, Sieber M, Kirsten H, Franke H, Dreßler J. Measurement of Cerebral Biomarkers Proving Traumatic Brain Injuries in Post-Mortem Body Fluids. *J Neurotrauma.* 2018;35(17):2044-55. doi: 10.1089/neu.2017.5441
14. Chen Q, Chen X, Xu L, Zhang R, Yue X, Qiao D. Traumatic axonal injury: neuropathological features, postmortem diagnostic methods, and strategies. *Forensic Sci Med Pathol.* 2022;18(4):530-44. doi: 10.1007/s12024-022-00522-0
15. Olczak M, Poniatowski ŁA, Niderla-Bielińska J, Kwiatkowska M, Chutorański D, Tarka S, et al. Concentration of microtubule associated protein tau (MAPT) in urine and saliva as a potential biomarker of traumatic brain injury in relationship with blood-brain barrier disruption in postmortem examination. *Forensic Sci Int.* 2019;301:28-36. doi: 10.1016/j.forciint.2019.05.010
16. Yijie D, Weisheng H, Ji Z, Jiao M, Yiwu Z, Hongmei D. Role of integrin and its potential as a novel postmortem biomarker in traumatic axonal injury. *Int J Legal Med.* 2023;137(3):843-9. doi: 10.1007/s00414-022-02938-3
17. Bertozzi G, Maglietta F, Sessa F, Scoto E, Cipolloni L, Di Mizio G, et al. Traumatic Brain Injury: A Forensic Approach: A Literature Review. *Curr Neuropharmacol.* 2020;18(6):538-50. doi: 10.2174/1570159X17666191101123145

18. Гараздюк МС. Диференційні можливості класичних гістологічних методів дослідження для встановлення генезу крововиливу в речовину головного мозку. Судово-медична експертиза. 2021;2:39-45. doi: 10.24061/2707-8728.2.2021.5
19. Peyvasteh M, Tryfonyuk L, Ushenko V, Syvokorovskaya A-V, Dubolazov A, Vanchulyak O, et al. 3D Mueller-matrix-based azimuthal invariant tomography of polycrystalline structure within benign and malignant soft-tissue tumours. *Laser Phys Lett* [Internet]. 2020 Oct[cited 2024 Feb 16];17(11):115606. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1612-202X/abbee0> doi: 10.1088/1612-202X/abbee0
20. Ushenko O, Zhytaryuk V, Dvorjak V, Martsenyak IV, Dubolazov O, Bodnar BG, et al. Multifunctional polarization mapping system of networks of biological crystals in the diagnostics of pathological and necrotic changes of human organs. In: Proc. of SPIE 11087, Biosensing and Nanomedicine XII, 110870S [Internet]; 2019 Sep 09; San Diego. San Diego; 2019[cited 2022 Jan 22]. Available from: https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/11087/110870S/Multifunctional-polarization-mapping-system-of-networks-of-biological-crystals-in/10.1117/12.2529362.full#_=_ doi: 10.1117/12.2529362
21. Олар ОВ, Ушенко ВО, Сахновський МЮ, Ушенко ЮО, Дуболазов ОВ, Ушенко ОГ, та ін. Методи і засоби азимутально-інваріантної муллер-матричної поляриметрії оптично-анізотропних біологічних шарів. *Біофізичний вісник*. 2019;41:52-62. doi: 10.26565/2075-3810-2019-41-04
22. Ushenko V, Sdobnov A, Syvokorovskaya A, Dubolazov A, Vanchulyak O, Ushenko A, et al. 3D Mueller-Matrix Diffusive Tomography of Polycrystalline Blood Films for Cancer Diagnosis. *Photonics* [Internet]. 2018 Dec[cited 2024 Feb 16];5(4):54. Available from: <https://www.mdpi.com/2304-6732/5/4/54> doi: 10.3390/photonics5040054
23. Peyvasteh M, Dubolazov A, Popov A, Ushenko A, Ushenko Y, Meglinski I. Two-point Stokes vector diagnostic approach for characterization of optically anisotropic biological tissues. *J Phys D: Appl Phys* [Internet]. 2020 Jul[cited 2023 Aug 22];53(39):395401. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6463/ab9571> doi: 10.1088/1361-6463/ab9571
24. Ushenko AG, Dubolazov AV, Litvinenko OY, Bachinskiy VT, Bin L, Bin G, et al. 3D polarization correlometry of object fields of networks of biological crystals. In: Proc. SPIE 11369, Fourteenth International Conference on Correlation Optics, 113691M; 2020 Feb 06; Chernivtsi. Chernivtsi; 2020 [cited 2024 Feb 16]. Available from: https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/11369/2553942/3D-polarization-correlometry-of-object-fields-of-networks-of-biological/10.1117/12.2553942.full#_=_ doi: 10.1117/12.2553942

References

1. Standartyzatsiia v neurokhirurhii. Chastyna 1. Travmatychni ushkodzhennia tsentralnoi ta peryferychnoi nervovoi systemy [Standardization in neurosurgery. Part 1. Traumatic injuries of the central and peripheral nervous system.]. Za red. akademika NAMN Ukrainy, prof. Ye. H. Pedachenka. Kyiv: DU «INKh NAMNU», 2019. 152 s. (in Ukrainian)
2. Kozan NM, Dynaev OV. Traumatic Brain Injury: Current Trends Towards the Increase of the Number of Cases and Its Diagnosis. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*. 2023; 29(2):17-20. doi: 10.21802/acm.2023.2.17
3. Kaur P, Sharma S. Recent Advances in Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(8):1224-38. doi: 10.2174/1570159X15666170613083606
4. Harazdiuk MS. Dyferentsiini mozhlyvosti metodu farbuвання histolohichnykh preparativ za perlsom dlia vstanovlennia davnosti utvorennia krovovylyvu travmatychnoho ta netravmatychnoho genezu v rechovynu holovnoho mozku [Differential possibilities of the method of staining histological specimens by perls for establishing the time of formation of

- traumatic and nontraumatic genesis hemorrhages]. *Sudovo-medychna ekspertyza*. 2022;1:40-4. doi: 10.24061/2707-8728.1.2022.6 (in Ukrainian)
5. Harazdiuk MS. Dyferentsiini mozhlyvosti klasychnykh histolohichnykh metodiv doslidzhennia dlia vstanovlennia genezu krovovylyvu v rehovynu holovnoho mozku [Differential possibilities of classical histological research methods for establishing the genesis of hemorrhages in the human brain substance]. *Sudovo-medychna ekspertyza*. 2021;2:39-45. doi: 10.24061/2707-8728.2.2021.5 (in Ukrainian)
 6. Zwirner J, Kulakofsky R, Fitzek A, Schröder AS, Bohnert S, Franke H, et al. Forensic biomarkers of lethal traumatic brain injury. *Int J Legal Med*. 2022;136(3):871-886. doi: 10.1007/s00414-022-02785-2
 7. Savka IH, Kryvets'kyi VV, Kozan' NM. Suchasni mozhlyvosti ta perspektyvy doslidzhennia ridyn ta seredovysch orhanizmu liudyny dlia diahnozyky chasu nastannia smerti [Modern possibilities and prospects of research of fluids and environments of the human organism for the time of death estimation]. *Bukovyns'kyi medychnyi visnyk*. 2020;24(3):179-84. doi: 10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.90 (in Ukrainian)
 8. McBride WR, Eltman NR, Swanson 2nd RL. Blood-Based Biomarkers in Traumatic Brain Injury: A Narrative Review With Implications for the Legal System. *Cureus* [Internet]. 2023 Jun[cited 2024 Feb 16];15(6): e40417. Available from: <https://www.cureus.com/articles/162963-blood-based-biomarkers-in-traumatic-brain-injury-a-narrative-review-with-implications-for-the-legal-system#!/> doi: 10.7759/cureus.40417
 9. Zwirner J, Bohnert S, Franke H, Garland J, Hammer N, Möbius D, et al. Assessing Protein Biomarkers to Detect Lethal Acute Traumatic Brain Injuries in Cerebrospinal Fluid. *Biomolecules* [Internet]. 2021 Oct[cited 2024 Feb 14];11(11):1577. Available from: 10.3390/biom11111577 doi: 10.3390/biom11111577
 10. Robinson CP. Moderate and Severe Traumatic Brain Injury. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2021;27(5):1278-300. doi: 10.1212/CON.0000000000001036
 11. Yang Y, Wang Y, Li P, Bai F, Liu C, Huang X. Serum exosomes miR-206 and miR-549a-3p as potential biomarkers of traumatic brain injury. *Sci Rep* [Internet]. 2024 May[cited 2024 Jun 11];14(1):10082. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-60827-8> doi: 10.1038/s41598-024-60827-8
 12. Das Gupta S, Ciszek R, Heiskanen M, Lapinlampi N, Kukkonen J, Leinonen V, et al. Plasma miR-9-3p and miR-136-3p as Potential Novel Diagnostic Biomarkers for Experimental and Human Mild Traumatic Brain Injury. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Feb[cited 2024 Jan 23];22(4):1563. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/4/1563> doi: 10.3390/ijms22041563
 13. Ondruschka B, Sieber M, Kirsten H, Franke H, Dreßler J. Measurement of Cerebral Biomarkers Proving Traumatic Brain Injuries in Post-Mortem Body Fluids. *J Neurotrauma*. 2018;35(17):2044-55. doi: 10.1089/neu.2017.5441
 14. Chen Q, Chen X, Xu L, Zhang R, Yue X, Qiao D. Traumatic axonal injury: neuropathological features, postmortem diagnostic methods, and strategies. *Forensic Sci Med Pathol*. 2022;18(4):530-44. doi: 10.1007/s12024-022-00522-0
 15. Olczak M, Poniatowski ŁA, Niderla-Bielińska J, Kwiatkowska M, Chutorański D, Tarka S, et al. Concentration of microtubule associated protein tau (MAPT) in urine and saliva as a potential biomarker of traumatic brain injury in relationship with blood-brain barrier disruption in postmortem examination. *Forensic Sci Int*. 2019;301:28-36. doi: 10.1016/j.forciint.2019.05.010
 16. Yijie D, Weisheng H, Ji Z, Jiao M, Yiwu Z, Hongmei D. Role of integrin and its potential as a novel postmortem biomarker in traumatic axonal injury. *Int J Legal Med*. 2023;137(3):843-9. doi: 10.1007/s00414-022-02938-3
 17. Bertozzi G, Maglietta F, Sessa F, Scoto E, Cipolloni L, Di Mizio G, et al. Traumatic Brain Injury: A Forensic Approach: A Literature Review. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(6):538-50. doi: 10.2174/1570159X17666191101123145

18. Harazdiuk MS. Vyznachennia davnosti utvorennia krovovylyviv travmatychnoho ta netravmatychnoho heneziv u rehovynu holovnoho mozku liudyny metodom rekonstruktсии rozpodiliv velychyny fluktuatsii liniinoho dykhroizmu [Time since hemorrhages of traumatic and non-traumatic genesis into the substance of the human brain formation using distribution of linear dichroism fluctuations reconstruction]. *Sudovo-medychna ekspertyza*. 2021;1:25-35. doi: 10.24061/2707-8728.1.2021.4 (in Ukrainian)
19. Peyvasteh M, Dubolazov A, Popov A, Ushenko A, Ushenko Y, Meglinski I. Two-point Stokes vector diagnostic approach for characterization of optically anisotropic biological tissues. *J Phys D: Appl Phys* [Internet]. 2020 Jul[cited 2023 Aug 22];53(39):395401. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6463/ab9571> doi: 10.1088/1361-6463/ab9571
20. Ushenko O, Zhytaryuk V, Dvorjak V, Martsenyak IV, Dubolazov O, Bodnar BG, et al. Multifunctional polarization mapping system of networks of biological crystals in the diagnostics of pathological and necrotic changes of human organs. In: *Proc. of SPIE 11087, Biosensing and Nanomedicine XII, 110870S* [Internet]; 2019 Sep 09; San Diego. San Diego; 2019[cited 2022 Jan 22]. Available from: https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/11087/110870S/Multifunctional-polarization-mapping-system-of-networks-of-biological-crystals-in/10.1117/12.2529362.full#_=_ doi: 10.1117/12.2529362
21. Olar OV, Ushenko VO, Sakhnovs'kyi MIu, Ushenko YuO, Dubolazov OV, Ushenko OH, ta in. *Metody i zasoby azymutal'no-invariantnoi miuller-matrychnoi poliaryometrii optychno-anizotropnykh biolohichnykh shariv* [Methods and means of asymutal-invariant muller matrix polyarimetry of optical and anisotropic biological layers]. *Biofizychnyi visnyk*. 2019;41:52-62. doi: 10.26565/2075-3810-2019-41-04 (in Ukrainian)
22. Ushenko V, Sdobnov A, Syvokorovskaya A, Dubolazov A, Vanchulyak O, Ushenko A, et al. 3D Mueller-Matrix Diffusive Tomography of Polycrystalline Blood Films for Cancer Diagnosis. *Photonics* [Internet]. 2018 Dec[cited 2024 Feb 16];5(4):54. Available from: <https://www.mdpi.com/2304-6732/5/4/54> doi: 10.3390/photonics5040054
23. Peyvasteh M, Tryfonyuk L, Ushenko V, Syvokorovskaya A-V, Dubolazov A, Vanchulyak O, et al. 3D Mueller-matrix-based azimuthal invariant tomography of polycrystalline structure within benign and malignant soft-tissue tumours. *Laser Phys Lett* [Internet]. 2020 Oct[cited 2024 Feb 16];17(11):115606. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1612-202X/abbee0> doi: 10.1088/1612-202X/abbee0
24. Ushenko AG, Dubolazov AV, Litvinenko OY, Bachinskiy VT, Bin L, Bin G, et al. 3D polarization correlometry of object fields of networks of biological crystals. In: *Proc. SPIE 11369, Fourteenth International Conference on Correlation Optics, 113691M*; 2020 Feb 06; Chernivtsi. Chernivtsi; 2020 [cited 2024 Feb 16]. Available from: https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/11369/2553942/3D-polarization-correlometry-of-object-fields-of-networks-of-biological/10.1117/12.2553942.full#_=_ doi: 10.1117/12.2553942

ANALYSIS OF THE POSSIBILITIES OF MODERN RESEARCH METHODS FOR THE DIAGNOSTIC OF HEMORRAGE IN THE SUBSTANCE OF THE HUMAN BRAIN (LITERATURE REVIEW)

Garazdiuk M. S.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Summary. Traumatic brain injury is one of the most widespread and complex types of mechanical injury today, which involves many fields of medical practice, including neurosurgery, neurology, rehabilitation, forensic medicine, etc., and requires a multidisciplinary approach to its solution.

Aim of the work: to analyse, on the basis of data from literary sources, the possibilities of modern research methods for the diagnosis of haemorrhages in the substance of the human brain and their genesis.

Research results. The gold standard for verification of the diagnosis in forensic medicine is a forensic histological examination, however, the classical technique of histological differential diagnosis of the genesis and time of formation of a haemorrhage in the brain substance is not effective. The diagnosis of traumatic brain injury can be complicated in cases where there are no macroscopic signs of head trauma and little information is available about the circumstances of death. Therefore, a number of researchers have explored the possibility of using biomarkers to provide objective evidence of traumatic brain injury as the cause of death or to estimate the survival and post-mortem time of the deceased. Biophysical studies using a laser have shown potential success in the field of traumatic brain injury diagnostics. Preliminary conclusions regarding the possibility of differentiating the genesis of cerebral haemorrhage using the method of reconstructing distributions of the magnitude of linear dichroism fluctuations gave positive results.

Conclusion. It was found that biochemical studies show significant success in the diagnosis of traumatic brain injury, some markers even make it possible to differentiate the genesis of brain haemorrhage, but forensic medical practice requires the development of easy-to-use, highly effective methods to verify the type of human brain injury. This role can potentially be fulfilled by physical-optical methods based on laser irradiation of biological objects followed by mathematical and statistical processing of the obtained data.

Keywords: forensic medicine, craniocerebral injury, cerebral haemorrhage of traumatic and non-traumatic origin, haemorrhagic stroke, ischaemic heart attack, differential diagnosis.

Відомості про автора:

Гараздюк М. С. – кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри судової медицини та медичного правознавства Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна, e-mail: m.garazdiuk@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1536-4440, ResearcherID: C-8134-2017

Information about author:

Garazdiuk M. S. – Candidate of Medical Science, Associate Professor of Forensic Medicine and Medical Law Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, e-mail: m.garazdiuk@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1536-4440, ResearcherID: C-8134-2017