

РОЛЬ ПОСТМОРТАЛЬНОЇ БІОХІМІЇ В СУДОВО-МЕДИЧНІЙ ДІАГНОСТИЦІ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ (огляд літератури)

Ергард Н.М. <https://orcid.org/0000-0002-6002-0463>

Біляков А.М. <https://orcid.org/0000-0003-0660-9872>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

ergard2017@ukr.net

Актуальність. Механічна травма займає одне із провідних місць в судово-медичній експертизі. Головними завданнями експерта, при проведенні такого роду експертизи, є надання науково-обґрунтованої відповіді на питання органів досудового розслідування або суду, які стосуються не лише визначення механізму травми, але й давності її заподіяння. Традиційні методи морфологічного дослідження та методики лабораторних аналізів не завжди можуть надати вичерпної інформації, особливо у випадках визначення давності механічної травми в ранній постмортальний період. Тому, в судово-медичну практику активно впроваджуються нові методики біохімічних досліджень.

Ціль: аналіз літератури, присвяченої застосуванню різних біохімічних методів діагностики в судово-медичній практиці для встановлення давності механічної травми.

Результати. При патологічних станах, таких, наприклад, як травма, відбуваються певні молекулярні зміни в організмі людини, які пов'язані із системною реакцією на стресовий чинник і проявляються вони до появи морфологічних змін в тканинах та органах. Тому, використання біохімічних методів дослідження значно розширить можливості судово-медичної діагностики. У публікації показано перспективні напрямки застосування біохімічного методу для судово-медичної діагностики травми. Розглядаються питання встановлення давності травм. На сьогоднішній день, все більшої поширеності набувають наукові дослідження стресового стану організму у випадках смертельного травмування. Що має не аби яке значення і для судово-медичної експертної практики. Тому описано прояви системної реакції організму на травму. Також показано роль натрійуретичних пептидів, креатинкінази і прокальцитоніну в діагностиці тривалості перебігу травматичного процесу.

Висновки. Актуальність та практична значимість біохімічних досліджень для судово-медичної діагностики давності заподіяння травми, а також розробка нових діагностичних критеріїв для визначення системної реакції організму на травму і обумовило необхідність глибокого та всебічного вивчення вищезазначеної проблеми.

Ключові слова: травма, стрес, біохімічні методи, судова медицина.

Актуальність. На сьогоднішній день, відомо багато методик морфологічного дослідження трупного матеріалу з метою встановлення давності заподіяння травми. Однак, традиційні методи, які використовують судово-медичні експерти при дослідженні осіб, загиблих внаслідок заподіяння травми (дорожньо-транспортна пригода, падіння з висоти, вогнепальні ушкодження тощо) часто не дають вичерпної інформації, особливо у випадках визначення давності травми в ранній постмортальний період.

Тому, багато медиків, у тому числі судово-медичних експертів, у своїх наукових робо-

тах акцентують увагу на доцільності розвитку такої нової наукової галузі як постмортальна судова біохімія [1-8].

Belsey S.L. та Flanagan R.J. (2016) у своїх наукових роботах зазначають, що результати біохімічного аналізу зразків, отриманих посмертно, можуть допомогти з'ясувати причину смерті у випадках підозри на діабетичний та алкогольний кетоацидоз, також, у випадках смерті внаслідок утоплення, тривалої стресової реакції та у діагностиці патологічних процесів (запалення, ранній інфаркт міокарда або сепсис) [1]. Автори досліджували вміст глюкози у скловидному тілі. Результати їх досліджень показали, що

рівень глюкози змінюється від тривалості по- смертного періоду, однак, зміни рівня глюкози в скловидному тілі не допомагають у діагностиці передсмертної гіпоглікемії [1, 2].

Tomita H., Vawter M. P., Walsh D. M. та спі- вавтори (2004) досліджували вплив агональ- них станів (коми та гіпоксії) на цілісність рибонуклеїнової кислоти (надалі – РНК) у посмертних дослідженнях мозку. Автори зро- били висновок, що агональні фактори значно впливають на цілісність РНК і мають великий вплив на профілі експресії генів у мікрочіпах. Однак, вік, стать та посмертні фактори менше впливали на профілі експресії генів. Середній індекс кореляції був запропонований автора- ми як метод оцінки цілісності РНК на основі подібності профілів мікроматриць. Аналіз результатів їх дослідження показав, що ви- рішальне значення має зменшення дисперсії внаслідок агональних факторів, а також було підтверджено і відмінності експресії генів у рівнях месенджерної РНК між психіатрични- ми пацієнтами та контрольною групою [3].

Багатьма зарубіжними науковцями були проведені дослідження різного наукового на- прямку, основними завданнями яких стало вивчення причини та процесу смерті в судо- во-медичній патології, особливо травматич- них і раптових смертей [4-6]. Автори наукових праць стверджують, що агональне та посмерт- не втручання є непередбачуваним у всіх судо- во-медичних процедурах, що не є характерни- ми для судової біохімії та токсикології. Тому, необхідно оцінювати дані посмертного дослі- дження лише ті, що отримані шляхом серійних досліджень матеріалів розтину, з використан- ням стандартизованих процедур [4-6]. У зв'яз- ку із цим, біохімічні методи є стандартизова- ними та направлені на забезпечення якості кількісного аналізу, статистичної оцінки і ма- ють різноманітність маркерів. Тому, за думкою науковців, метою використання посмертної бі- охімії є забезпечення підтримки патологічних доказів шляхом «візуалізації» функціональних змін [4-6].

Існує велика кількість наукових публікацій про біохімічні методи дослідження смерті. За деякими дослідженнями, біохімічні профілі

при аутопсії показують значні варіації випад- ків через різні фактори, що включають причи- ну смерті, ускладнення, наявність попередніх захворювань, агональний період та посмертні зміни [4, 5].

Maeda H., Zhu B.-L., Ishikawa T., Quan L., Michiue T. (2009) досліджували посмертний молекулярно-біологічний аналіз мРНК біоло- гічних реагентів у тканинах за допомогою RT- PCR. За даними авторів, цей метод є потенцій- но корисним для дослідження патофізіології смерті. Враховуючи те, що використання по- смертної біохімії та молекулярної біології має переваги для дослідження системних патофі- зіологічних функціональних змін, залучених до процесу вмирання, автори запропонували з цією метою, передбачити комплексний аналіз патологічних і біохімічних знахідок як части- ни лабораторних досліджень, що включають морфологію, токсикологію, мікробіологію, біохімію та молекулярну біологію, а також ді- агностичні процедури візуалізації [6]. Також було надано рекомендації щодо включення цих процедур до «повного розтину» в конте- ксті управління ризиками. Однак, автори вва- жають, що застосування цих процедур може залежати від концепції судово-медичного роз- тину трупа, тому необхідно створити базу да- них про посмертні зміни [6].

Якщо взяти до уваги ці фактори, то біохі- мічні методи досліджень можуть стати корис- ними у випадках дослідження причини та про- цесу смерті.

При патологічних станах, таких, напри- клад, як травма, відбуваються певні молеку- лярні зміни в організмі людини, які пов'язані із системною реакцією на стресовий чинник і проявляються вони до появи морфологічних змін в тканинах та органах. Тому, використан- ня біохімічних методів дослідження значно розширить можливості судово-медичної діа- гностики.

Існує багато напрямів біохімічного дослі- дження і в наукових роботах українських судо- вих медиків (Михайличенко Б.В., 1987; Біляков А.М., 2013; Савка І.Г., 2015), де відображено особливості розвитку судинної динаміки у ви- падках травми. Також, досліджено зажиттєві

та посмертні ознаки ушкоджень шкіри за змінами вмісту серотоніну (Сушко В.А., 1987) та вільного гістаміну (Михайличенко Б.В., 1987).

Варто згадати, що деякими науковцями впроваджено біохімічні методи досліджень для верифікації причини смерті. Так, за результатами їх наукових робіт було виявлено підвищення активності ферментів креатинфосфокінази, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази у перикардіальній рідині та у крові при отруєнні морфіном, а також при комбінації отруєнь наркотичними речовинами разом із алкоголем [9].

На сьогоднішній день, все більшої поширеності набувають наукові дослідження стресового стану організму у випадках смертельного травмування [10, 11]. Що має не аби яке значення і для судово-медичної експертної практики

Ціль: аналіз літератури, присвяченої застосуванню різних біохімічних методів діагностики в судово-медичній практиці для встановлення давності травми.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні судово-медичної експертизи актуальним завданням для судово-медичних експертів і досі залишається наукова розробка питань, пов'язаних із встановленням тривалості перебігу смертельного травми.

За даними Тучика Є.С. та співавторів (2013) показники вмісту міоглобіну в крові змінюються в залежності від темпу настання смерті, а тому автори рекомендують його використання для біохімічної діагностики посмертного визначення гострих станів у учасників дорожньо-транспортної пригоди [12].

Виявлено і залежність рівня окислювальної модифікації білків сироватки крові від тривалості агонального періоду (Еделев І.С., Обухова Л.М. та ін., 2019). Авторами доведено, що значення сумарної окислювальної модифікації білків сироватки крові при тривалому агональному періоді знижувалось на 45,46% [13].

Є ряд наукових досліджень, результати яких свідчать про те, що при стресових реакціях організму внаслідок отруєння аміаком різко

збільшується вміст в крові показників глюкози, сечовини та середніх молекул внаслідок активації катаболізму білків та активації лактатдегідрогенази.

Ondruschka B., Schuch S., Pohlers D., Franke H., Dreßler J. (2018) досліджували запальну реакцію, яка виникає після смертельного черепно-мозкової травми (надалі – ЧМТ) та, за їх даними, ініціює залежні від часу каскади відповіді гострої фази. Науковці відбирали зразки цереброспінальної рідини (ліквору) та сироватки під час судово-медичних розтинів 95 дорослих трупів після посмертних інтервалів до 6 діб [14]. Випадки були розділені відповідно до причини смерті на летальні ЧМТ (n=46) з різним часом виживання та летальні випадки без ЧМТ відповідності віку та статі як контроль (n=49) [14]. Об'єктами їх дослідження стали: кількісні маркерні рівні інтерлейкіну-6 (надалі – IL-6), феритину, розчинного рецептора фактора некрозу пухлини 1 типу, С-реактивного білка та лактатдегідрогенази (надалі – ЛДГ), аналіз яких проводили за допомогою імунологічних методів [14]. Було також проведено і стандартизовані статистичні тести для диференціації причин смерті та тривалості життя пацієнтів із ЧМТ. Результати досліджень показали, що рівні IL-6, феритину та ЛДГ у лікворі після ЧМТ були вірогідно вищими, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$). Лише значення IL-6 у сироватці крові показали порівняльні відмінності ($p < 0,05$). Рівні феритину в лікворі та сироватці крові відрізняли ранню та відстрочену смерть після ЧМТ ($p < 0,05$). За даними науковців, існували і частково відмінні кореляції між рівнями маркерів в обох рідинах із зростанням значень після тривалого виживання. Мала місце і помірна кореляція між рівнями маркерів і посмертним інтервалом внаслідок посмертного гемолізу. Проте, вік та стать загиблих осіб не впливали ані на діапазони рівнів у спинно-мозковій рідині, ані на рівні в сироватці крові. Автори прийшли до висновків, що феритин та IL-6 стануть актуальними посмертними біомаркерами, які зможуть надати конкретну інформацію про структуру травм і час виживання травматичних смертельних випадків. Тому, такі судово-медичні дослідження стануть не-

дорогими та швидкими лабораторними дослідженнями [14].

Також, численні результати наукових досліджень, підтверджують факт підвищення активності креатинкінази та її серцевої фракції як при ішемічному, так і при травматичному ушкодженні міокарда [15].

За даними ряду наукових праць (Carvajal-Zarrabal O., Hayward-Jones P.M., Nolasco-Hipolito C. et. al., 2017; Feng X.F., Hai J.J., Ma Y., Wang Z.Q., Tse H.F., 2018) підвищення креатинкінази та її МВ-фракції в крові може свідчити про ураження серця або м'язів, що розвивається також і при первинному ушкодженні даних органів (наприклад, при ішемії або травмах).

Судовими медиками визначались біомаркери в судовій діагностиці раптової серцевої недостатності. Автори обрали в ролі біомаркерів посмертної діагностики раптової серцевої смерті С-реактивний білок, серцеві тропоніни, креатинкіназу, міоглобін, лактатдегідрогеназу, фактор некрозу пухлин α та натрійуретичний пептид. Результати їх досліджень показали, що ефективними біомаркерами при раптовій серцевій смерті стали серцеві тропоніни, С-реактивний білок та креатинкіназа (СК-МВ). Інші біомаркери проявили себе менш активно [14, 16-20].

Якщо брати науковий аспект дослідження С-реактивного білка, то у клінічній медицині його широко використовують як загальний маркер активації імунної системи, також було встановлено і його посмертне застосування [17, 18].

Fujita M.Q., Zhu B.-L., Ishida K., Quan L., Oritami S., Maeda H. (2002) досліджували С-реактивний білок з метою скринінгу пошуку хвороб таких як кето ацидоз та сепсис, які було важко діагностувати. Дослідження рівня С-реактивного білка проводились до судово-медичного розтину трупа. Вимірювання С-реактивного білка стало простим та недорогим в умовах судово-медичної експертизи. Автори досліджували С-реактивний білок (надалі – СРБ) у сироватці крові у 408 випадках судово-медичних розтинів, що склалися з 216 випадків гострої та 192 випадків негострої смерті з посмертним інтервалом менше 48 годин. СРБ коливався від 0,03 до 66,13 mg/dl з медіаною

0,28 mg/dl. За даними наукового дослідження, було виявлено, що у 362 випадках травматичної смерті рівень СРБ збільшувався у тих, де був тривалий агональний період та наявність важкої інфекції. Однак, на збільшення СРБ не впливав вік, стать, тривалий посмертний інтервал, а також цироз печінки. Майже в усіх випадках раптової смерті (15/16) СРБ залишався на низькому рівні ($<0,5$ mg/dl). Раптова смерть протягом 6 годин показала також і нижчі рівні СРБ в порівнянні із тими, у кого був довший агональний період, що відповідає клінічним та експериментальним дослідженням. Що стосується природних захворювань, то рівень СРБ відображав патологічні стани. Автори дійшли до висновків, що у випадках травми зміни рівня СРБ вказують на зажиттєву реакцію, тому його можна використовувати як судово-медичний діагностичний маркер [17].

Astrup B.S. та Thomsen J.L. (2007) досліджували рівень СРБ у крові та у печінці. У зв'язку із тим, що у багатьох випадках під час судово-медичних розтинів спостерігається дефіцит крові, тому авторами було запропоновано метод дослідження із використанням тканини печінки. За даними наукового дослідження у 50 послідовних випадках розтину науковці оцінили метод, підтвердили результати та обговорили їх інтерпретацію. Так, у трьох випадках аналіз був неможливий, однак, в інших випадках ($n = 47$) автори проаналізували зразки цільної крові, сироватки та печінки. Результати досліджень показали, що 57% ($n = 25$) мали сироватковий СРБ > 10 мг/л. Рівні в сироватці крові були вищими, ніж у цільній крові або печінці. Також встановлено, що рівні СРБ у зразках сироватки та цільної крові зберігали свою стабільність більше, ніж один місяць після настання смерті, що дозволяє зберігати їх для подальшого аналізу. Збільшення рівня СРБ у печінці спостерігалось протягом тижня, а далі почалися процеси гниття і дослідження припинили. Також, варто зауважити, що рівні СРБ не залежали і від посмертного інтервалу. Автори дійшли до висновків, що їх результати у зразках печінки добре корелюють із результатами плазми, тому виявлення С-реактивного білка у печінці може бути посмертною альтер-

нативою, у випадках недоступності крові [18].

Uhlin-Hansen L. (2001) у своїй науковій роботі порівнював С-реактивний білок до та після настання смерті. Під час розтину 26 стаціонарних хворих із підвищеним рівнем СРБ (14–536 мг/л) кров набирали із стегових судин, а потім досліджували вміст СРБ. Посмертні значення СРБ порівнювали із результатами аналізу СРБ, проведеного впродовж останніх 24 годин до настання смерті. Результати дослідження показали, що посмертні значення СРБ в середньому були знижені на 35% порівняно із життєвими значеннями. Також, варто зауважити, що впродовж 6 діб на зниження рівня СРБ не впливав і інтервал часу від смерті до взяття крові для аналізу. Під час аналізу крові, взятої у здорових людей, які загинули внаслідок нещасних випадків, не було виявлено підвищених значень СРБ, що вказує на незначний ризик хибно позитивних результатів. Також автором показано, що заморожену кров можна використовувати для аналізу СРБ, якщо застосувати імунометричний набір на основі цільної крові. Автор дійшов висновку, що рівень СРБ у посмертній крові може стати маркером тривалого запального процесу до настання смерті та буде корисним інструментом при патологоанатомічних дослідженнях, особливо у не госпіталізованих осіб без медичної документації [19].

Pelinka L., Toegel E., Mauritz W. та Redl H. (2003) досліджували сироватку S100B в ролі маркера ушкодження мозку при черепно-мозковій травмі із множинною травмою та без неї. Авторами досліджено 55 пацієнтів із травмами (показник тяжкості травми [ISS] > або = 24 і показник коми Глазго [GCS] < або = 8) були класифіковані за допомогою рентгенографії, комп'ютерної томографії, ультразвуку та неврології як ЧМТ без множинної травми (n = 23), ЧМТ із політравмою (n = 23) або політравма без ЧМТ (n = 9). Рівень сироватки S100B вимірювали спочатку після травми і щодня впродовж 21 дня. Результати дослідження показали, що рівень S100B значно підвищувався і у тих, хто вижив, і у тих, хто не вижив. Однак, згодом, у тих, хто вижив, рівень S100B знижився до нормального або помірно підвищеного

рівня впродовж перших 48 годин після травми. А, у всіх тих, хто не пережив ізольовану ЧМТ, значення S100B або постійно зростали, або знижувалися, а потім знову збільшувалися через 48 годин після початкового підвищення після травми. На показники рівня S100B не впливала локалізація, ступінь або тяжкість ЧМТ. Відповідно до аналізу розрахунку площі під кривою (AUC), S100B є однаково точною для прогнозування смертності в інтервалі 24, 48 та 72 години після травми, але найбільш точною є > 84 годин після травми. Чутливість/специфічність для прогнозування смертності є більш точними при ЧМТ без множинної травми (AUC 0,802-0,971), ніж при ЧМТ з множинною травмою (AUC 0,693-0,783). Таким чином, автори зробили висновки, що S100B можна використовувати у ролі маркера ушкодження головного мозку при ЧМТ без множинної травми до 24 годин після травми, але після 24 годин, він стає менш надійним при ЧМТ з множинною травмою [20].

Варто зазначити, що існує певна кількість наукових праць, де досліджувались зміни показників креатинкінази та її серцевої фракції, однак, дослідження змін кількісних показників креатинкінази та її МВ-фракції не проводились для встановлення давності заподіяння травми [21]. Тому, необхідно зауважити про доцільність та актуальність дослідження креатинкінази та креатинкінази МВ-фракції в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми з різною тривалістю вмирання для встановлення давності заподіяння механічної травми з метою застосування результатів цих досліджень в судово-медичній практиці.

Необхідно сказати, що все більшої популярності набувають і дослідження натрійуретичних пептидів (BNP, proBNP). Механізм посилення секреції BNP і proBNP шлуночками серця пов'язаний із підвищенням розтягнення окремих ділянок міокарда під час збільшення діастолічного тиску, тому натрійуретичні пептиди застосовують у кардіології для діагностики серцевої недостатності (Levin E., Gardner D., Samson W., 1998; Скворцов А.А., 2003; Зуєва Н.А., Єфімов А.С., 2006; Андрієвська С.А., 2013).

Однак, варто зауважити, що деякі вчені вважають, що NT-proBNP є не лише показником серцевої недостатності, але й може бути показником стресової реакції серця на гемодинамічні зміни в організмі [21, 22, 23].

Daniels L.B. та Maisel A.S. (2007) досліджували натрійуретичні пептиди (надалі – НП), які вивільняються серцевим м'язом у відповідь на перевантаження тиском і об'ємом. Їх наукові дослідження показують, що використання НП у відділенні невідкладної допомоги може зменшити споживання лікарняних ресурсів і знизити витрати шляхом або усунення потреби в інших, більш дорогих тестах, або шляхом встановлення альтернативного діагнозу, який не потребує перебування в лікарні [22]. За думкою науковців, рівень НП відображає сукупність систолічної та діастолічної функції, а також функції правого шлуночка та клапану. Авторами зауважено, що при аналізі рівнів НП необхідно враховувати індекс маси тіла та функцію нирок. Авторами зроблено висновки, що рівні НП мають важливе прогностичне значення у випадках стабільної ішемічної хвороби серця та у випадках гострого коронарного синдрому у живих осіб. У пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю через перевантаження об'ємом крові та падінням тиску спостерігається швидке падіння рівня НП. Однак, моніторинг рівнів НП в амбулаторних умовах також може покращити результати лікування пацієнтів [22].

Якщо ж розглядати секрецію NT-proBNP в кардіоміоцитах саме як реакцію серця на такий стресовий чинник як крововтрата під час механічної травми, то зміни його кількісних показників можна буде застосовувати і у дослідженнях тривалості постмортального періоду при травмі з метою застосування результатів цих досліджень в судово-медичній практиці [19, 23].

Варто згадати і про наукові дослідження прокальцитоніну, який використовували як маркер ранньої діагностики системної запальної реакції такої як: шок нез'ясованого генезу або травма. Деякі дослідники вважали, що його можна використовувати як маркер ранньої діагностики системної запальної реакції,

тому що прокальцитонін синтезується також і в нейроендокринних клітинах легень під впливом прозапальних стимуляторів під час важких травм з розвитком респіраторного дистрес-синдрому чи «шокової легені» [19].

Також, за рядом наукових досліджень (Slade E., Tamber P.S., Vincent J.L., 2003; Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S. et al., 2003; Sexton P.M., Christopoulos G., Christopoulos A. et al., 2008; Angus D.C., Wax R.S., 2001; Wagner K.E., Vath S.D., Snider R.H. et al., 2002; Вельков В.В., 2000; Полушин Ю.С., Афанас'єв А.А. та ін., 2017) доведено, що збільшення концентрації прокальцитоніну у крові може спостерігатись і у гострий період травматичного процесу при відсутності вогнища інфекції.

Вельков В.В. (2000) у своїй науковій роботі зазначає про наукові дослідження по визначенню рівня секреторного імуноглобуліну А та прокальцитоніну у осіб в гострому періоді травматичного процесу. Аналіз результатів його роботи показав, що в гострому періоді травматичного процесу рівень секреторного імуноглобуліну А не змінюється, навідміну від рівня прокальцитоніну, який збільшується. Тому, автор дійшов висновку, що високий рівень прокальцитоніну в поєднанні з нормальним рівнем секреторного імуноглобуліну А свідчить про певну адаптаційну можливість організму, в тому числі місцевого імунітету. Якщо ж спостерігається підвищення рівня секреторного імуноглобуліну А та прокальцитоніну, то можна говорити про наявність бактеріальної транслокації, де входними воротами для інфекції є респіраторний та шлунково-кишковий тракти [24].

Важливе значення мають наукові дослідження прокальцитоніну і у військовій медицині [24]. Актуальність дослідження рівнів прокальцитоніну у військовій медицині обумовлена тим, що вибухова та вогнепальна травми характеризуються значними ушкодженнями із втратою м'язової та кісткової тканини, артерій, нервів, а також небезпекою інфікування ран (Рой Л. Елсон, Кайі Г. Ган, Кемпел Джон Е., 2023; Breeze M.J., Penn-Barwell J.G., Keene D., Jeyanathan J., Mahoney P.F., 2017; Stefanopoulos P.K., Hadjigeorgiou G.F., Filippakis K., Gyftokostas

D., 2014; Вельков В.В., 2000; Forsberg J.A., Elster E.A., Andersen R.C. et al., 2008).

Зарубіжні науковці досліджували проникаючі рани кінцівок внаслідок вогнепальних уражень. З рани відбирались зразки сироватки та ексудату. Вимірювались рівні 22 цитокінів та хемокінів, одними із яких став прокальцитонін. Результати цих досліджень показали, що якщо рівень прокальцитоніну в ексудаті рани більше 220 нг/мл, то це свідчить про позитивну динаміку загоєння рани [24].

Однак, не зважаючи на ряд наукових досліджень, присвячених прокальцитоніну, немає наукових праць, які б досліджували вплив зміни прокальцитоніну в сироватці крові у трупів осіб, смерть яких настала внаслідок механічної травми в ранній термін постмортального періоду. Тому, дослідження прокальцитоніну в сироватці крові у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми є доцільним та актуальним для встановлення давності її заподіяння та застосування результатів цих досліджень в судово-медичній практиці.

На сьогоднішній день, наукові дослідження стресового стану організму у випадках травми набувають все більшої поширеності і серед судово-медичної експертної діагностики.

Катехоламіни (адреналін, норадреналін, дофамін), будучи ключовими маркерами стресу, приймають активну участь в перебігу шоквої реакції організму у відповідь на його травмування. Їх активно вивчали не лише для клінічних, а й для судово-медичних цілей. Однак, вивчаючи результати дослідження, можна виявити суперечливі результати. Тривалий час вважали, що їх підвищення в сироватці крові свідчить про короткий агоніальний період, натомість як при тривалій агонії їх рівень знижується [25, 26, 27].

Натомість Wilke N. зі співавторами (2007) при дослідженні співвідношення адреналіну/норадреналіну в крові із серця, стегнової вени, ліквору, сечі та скловидному тілі не виявили суттєвих відмінностей при раптовій та агоніальній смерті [28]. Однак, деякі автори виявили значно вищі рівні адреналіну та норадреналіну серцевої крові у випадках травм і асфіксії та для адреналіну у випадках отруєння, тоді як

вони були нижчими при гіпотермії [29]. Утоплення, смертність від пожежі, гостра серцева смерть і цереброваскулярна хвороба показали проміжні рівні адреналіну та норадреналіну. Рівень дофаміну підвищувався при травмах, гіпертермії, отруєннях. Тобто рівні катехоламінів у сироватці крові можуть відображати величину реакції на фізичний стрес під час вмирання [29].

Tania Hervet (2016) з колегами при дослідженні вмісту катехоламінів та їх О-метильованих метаболітів в сечі та склоподібному тілі, відібраних у випадках смерті від серцевих захворювань (кардіальна група смерті включаючи три підгрупи, відповідно до причини смерті) і несерцевих контрольних випадків (включаючи дві підгрупи, відповідно до тривалості агоніального періоду) встановили, що абсолютні значення, виміряні в сечі та склоподібному тілі для кожного з проаналізованих маркерів, не демонструють суттєвих відмінностей щодо кожної з перевірених підгруп серцевої смерті. У контрольній групі абсолютні концентрації, виміряні в сечі та склоподібному тілі для кожного з аналізованих параметрів, не показали істотних відмінностей щодо тривалості агоніального періоду [30].

Hervet T. зі співавторами (2016) довели, що концентрації катехоламінів та їх О-метильованих метаболітів у сечі були значно вищими у випадках смерті, пов'язаної з гіпотермією [31]. З іншого боку, вимірювання у зразках склоподібного тіла не виявили статистично значущих відмінностей між смертями, пов'язаними з гіпотермією, та контрольною групою. Rousseau G. зі співавторами (2018) отримали подібні результати, які свідчать, що при тривалому вмиранні внаслідок гіпотермії катехоламіни та їх О-метильовані метаболіти необхідно досліджувати в сечі через суперечливі висновки в крові та недостатній обмін у склоподібному тілі [32].

На противагу їм, інші автори, з метою оцінки достовірності визначення кортизолу, кортизону та кортикостерону як маркерів гіпотермії у випадках смертельної гіпотермії в поєднанні з супутнім нетверезим станом потерпілих дослідили зразки крові, зібрані під час судово-

во-медичних розтинів 23 постраждалих від переохолодження [33]. Контроль включав зразки крові 34 жертв насильницької раптової смерті (смерть через повішення та дорожньо-транспортні пригоди на місці події) та десятих осіб, які померли після тривалої агонії внаслідок посттравматичних субдуральних гематом. Порівняння результатів визначення показало, що незалежно від концентрації етанолу в крові рівні кортизолу, кортизону та кортикостерону, які спостерігалися у постраждалих від гіпотермії, були значно вищими порівняно із контрольною групою ($P < 0,001$) [33].

Італійські науковці D'Ovidio C., Bonelli M., Rosato E., Savini F., Carnevale A. (2020) при дослідженні 10 тіл, які загинули внаслідок сходження лавини показали, що вміст катехоламінів в сечі трупів залежить від гіпотермії [34].

Поряд із підвищенням рівня катехоламінів крові було зафіксовано високу частоту гіпокаліємії при госпіталізації у пацієнтів з травмами, адже епінефрин може відігравати в цьому певну роль [35] направляючи калій у клітини через бета-адренорецепторний шлях [36, 37]. Адреналін впливає на рівень калію в сироватці крові, спочатку підвищуючи його на декілька хвилин шляхом вивільнення з печінки із наступним різким падінням, ймовірно, внаслідок потрапляння в клітини. Цей внутрішньоклітинний рух опосередковується через бета 2 рецептори клітин за допомогою мембранно-зв'язаної Na/K АТФази [38]. Ці гіпокаліємічні ефекти адреналіну можуть бути змінені бета-блокадою [38, 39, 40].

При дослідженні 112 пацієнтів які потрапили до травматологічної служби з різними видами травм було встановлено, що пацієнти із гіпокаліємією порівняно з нормокаліємією мали значно вищі рівні адреналіну. Ця гіпокаліємія при надходженні не має кореляції з іншими факторами, такими як норадреналін, кортизол або інсулін, і частіше зустрічається у молодших пацієнтів з травмою. Крім того, група прийому з гіпокаліємією та вищою тяжкістю травми має значно вищий рівень адреналіну, ніж група з меншою тяжкістю травми та нормальним рівнем калію. Без лікування протягом 24-36 годин гіпокаліємія стабілізу-

ється, а рівні адреналіну різко падають. Тобто адреналін може відігравати певну роль у посттравматичній гіпокаліємії [41].

Таким чином, аналіз літературних даних показав, що хоч і існує багато наукових праць, які направлені на дослідження стресової реакції організму на механічну травму для вирішення проблемних питань щодо визначення давності заподіяння ушкоджень, а шляхи вирішення цих питань представлені у різних аспектах багатьма науковцями, але, немає достатньої кількості наукових досліджень, які б могли збільшити точність визначення давності механічної травми у випадках судово-медичної експертизи трупа.

Також є підстави вважати, що внаслідок стресової реакції організму на механічну травму у випадках смертельного травмування змінюється вміст біологічно-активних речовин, зокрема, N-кінцевого поліпептиду мозкового натрійуретичного гормону, креатинкінази, креатинкінази МВ-фракції, прокальцитоніну. Однак, на ступінь вираженості цих змін впливає і тривалість перебігу травматичного процесу, про що свідчать наукові дослідження. Тому, цілком доцільним та актуальним є судово-медична розробка можливості використання креатинкінази, креатинкінази МВ-фракції, прокальцитоніну та N-кінцевого поліпептиду мозкового натрійуретичного гормону для визначення давності механічної травми за біохімічними проявами системної реакції організму в ранній антемортальний період.

ВИСНОВКИ

Актуальність та практична значимість біохімічних досліджень для судово-медичної діагностики давності заподіяння механічної травми, а також розробка нових діагностичних критеріїв для визначення системної реакції організму на механічну травму і обумовило необхідність глибокого та всебічного вивчення вищезазначеної проблеми.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Belsey SL, Flanagan RJ. Postmortem biochemistry: Current applications. *J. Forensic Leg. Med.* Epub. 2016; 41:49-57. DOI: 10.1016/j.jflm.2016.04.011.
2. Ramazan A, Burak T, Mahmut Serif Y, Halit Canberk A, Necdet S. Omics era in forensic medicine: Towards a new age. *Turk. J. Med. Sci.* 2020; 50:1480-1490. DOI: 10.3906/sag-1912-197
3. Tomita H, Vawter MP, Walsh DM, Evans SJ, Choudary PV, Li J, Overman KM, Atz ME, Myers RM, Jones EG. et al. Effect of Agonal and Postmortem Factors on Gene Expression Profile: Quality Control in Microarray Analyses of Postmortem Human Brain. *Biol. Psychiatry.* 2004;55:346-352. DOI: 10.1016/j.biopsych.2003.10.013
4. Maeda H, Ishikawa T, Michiue T. Forensic biochemistry for functional investigation of death: Concept and practical application. *Leg. Med.* 2011;13:55-67. DOI: 10.1016/j.legalmed.2010.12.005
5. Madea B, Musshoff F. Post-mortem biochemistry. *Forensic Sci. Int.* 2007;165:165-171. DOI: 10.1016/j.forsciint.2006.05.023
6. Maeda H, Zhu B-L, Ishikawa T, Quan L, Michiue T. Significance of postmortem biochemistry in determining the cause of death. *Leg. Med.* 2009;11:S46-S49. DOI: 10.1016/j.legalmed.2009.01.048
7. Ondruschka B, Woydt L, Bernhard M, Franke H, Kirsten H, Löffler S, Pohlers D, Hammer N, Dreßler J. Post-mortem in situ stability of serum markers of cerebral damage and acute phase response. *Int. J. Legal Med.* 2019;133:871-881. DOI: 10.1007/s00414-018-1925-2
8. Palmiere C, Mangin P. Postmortem chemistry update part II. *Int. J. Legal Med.* 2012;126:199-215. DOI: 10.1007/s00414-011-0614-1
9. Friedman MJ. Overview of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *Posttraumatic and Acute Stress Disorders.* 2015:1-8. DOI: 10.1007/978-3-319-15066-6_1.
10. Ondruschka B, Schuch S, Pohlers D, Franke H, Dreßler J. Acute phase response after fatal traumatic brain injury. *Int. J. Legal Med.* 2018;132:531-539. DOI: 10.1007/s00414-017-1768-214.
11. Carvajal-Zarrabal O, Hayward-Jones PM, Nolasco-Hipolito C. et. al. Use of cardiac injury markers in the postmortem diagnosis of sudden cardiac death. *Journal Forensic Science,* 2017;62:1332-1335. DOI: 10.1111/1556-4029.13397.
12. Mortensen RF. C-Reactive Protein, Inflammation, and Innate Immunity. *Immunol. Res.* 2001;24:163-176. DOI:10.1385/IR:24:2:163
13. Fujita MQ, Zhu B-L, Ishida K, Quan L, Oritami S, Maeda H. Serum C-reactive protein levels in postmortem blood-an analysis with special reference to the cause of death and survival time. *Forensic Sci. Int.* 2002;130:160-166. DOI: 10.1016/S0379-0738(02)00381-X
14. Astrup BS, Thomsen JL. The routine use of C-reactive protein in forensic investigations. *Forensic Sci. Int.* 2007;172:49-55. DOI: 10.1016/j.forsciint.2006.10.021
15. Uhlin-Hansen L. C-reactive protein (CRP): A comparison of pre- and postmortem blood levels. *Forensic Sci. Int.* 2001;124:32-35. DOI: 10.1016/S0379-0738(01)00558-8
16. Pelinka L, Toegel E, Mauritz W, Redl H. Serum S 100 B: A Marker of Brain Damage in Traumatic Brain Injury with and without Multiple Trauma. *Shock.* 2003;19(3):195-200. DOI: 10.1097/00024382-200303000-00001.
17. Erhard N, Biliakov A, Volobuiev O. [Establishment of lifetime and prescription of injury in forensic medical practice (literature review)]. *Medychni perspektyvy.* 2022;27(2): 34-38. DOI: 10.26641/2307-0404.2022.2.260063 [in Ukrainian].
18. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J. Am Coll Cardiol.* 2007;50(25):2357-68. DOI:10.1016/j.jacc.2007.09.021
19. Ergard NN. [Diagnostic Measurement of Brain Natriuretic Peptide (BNP) for Analyzing Antemortal Period in Trauma Treatment in Forensic Medical Practice]. *Ukrainskyi zhurnal Medytsyny, Biologii ta Sportu.* 2018;4(13),3:25-26. DOI: 10.26693/jmbs03.04.025 [in Ukrainian].
20. Hirvonen J, Kortelainen, M-L, Huttunen P.

- Pulmonary and serum surfactant phospholipids and serum catecholamines in strangulation an experimental study on rats. *Forensic Sci. Int.* 1997;90:17-24. DOI: 10.1016/S0379-0738(97)00135-7
23. Woolf PD, McDonald JV, Feliciano DV, Kely MM, Nichols D, Cox C: The catecholamine response to multisystem trauma. *Arch Surg.* 1992;127:899-903. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420080033005
 24. Davies CL, Newman RJ, Molyneux SG, Grahame-Smith DG: The relationship between plasma catecholamines and severity of injury in man. *J Trauma.* 1984;24:99-105. DOI:10.1097/00005373-198402000-00002).
 25. Wilke N, Janßen H, Fahrenhorst C, Hecker H, Manns MP, Brabant E-G, Tröger HD, Breitmeier D. Postmortem determination of concentrations of stress hormones in various body fluids is there a dependency between adrenaline/noradrenaline quotient, cause of death and agony time? *Int. J. Legal. Med.* 2007;121:385-394. DOI: 10.1007/s00414-006-0132-8
 26. Bao-Li Zhu, Takaki Ishikawa, Tomomi Michiue, Dong-Ri Li, Dong Zhao, Li Quan, Shigeki Oritani, Yasumori Bessho, Hitoshi Maeda. Postmortem serum catecholamine levels in relation to the cause of death. *Forensic Sci Int.* 2007;173(2-3):122-9. DOI: 10.1016/j.forsci-int.2007.02.013.
 27. Hervet T, Grouzmann E, Grabherr S, Mangin P. Determination of urinary catecholamines and metanephrines in cardiac deaths. *J Legal Med.* 2016;130(4):995-1001. DOI: 10.1007/s00414-015-1303-2.
 28. Hervet T, Teresiński G, Hejna P. et al. Catecholamines and their O-methylated metabolites in vitreous humor in hypothermia cases. *Forensic Sci Med Pathol.* 2016;12:163-169 DOI: 10.1007/s12024-016-9764-2.
 29. Rousseau G, Reynier P, Jousset N, Rouge-Maillart C, Palmiere C. Updated review of postmortem biochemical exploration of hypothermia with a presentation of standard strategy of sampling and analyses. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2018;56:1819-1827. DOI: 10.1515/cclm-2018-0153
 30. Bańka R, Teresiński G, Buszewicz G, Mądro R. Glucocorticosteroids as markers of death from hypothermia. *Forensic Science International.* 2013;229(1-3):60-65. DOI: 10.1016/j.forsci-int.2013.03.003
 31. D'Ovidio C, Bonelli M, Rosato E, Savini F, Carnevale A. Evaluation of urinary catecholamines to reconstruct the individual death process after the catastrophe of Rigopiano (Italy). *The Journal of Forensic and Legal Medicine.* 2020;70:101908. DOI: 10.1016/j.jflm.2020.101908.
 32. Grace GT, Shin B, Levin P, Stone HH: Immediate post-traumatic hypokalemia. *Curr Surg.* 1988;45:463-464.
 33. Kolloch RE, Druse HJ, Friedrich R, Ruppert M, Overlack A, Stumpe KO. Role of epinephrine-induced hypokalemia in the regulation of renin and aldosterone in humans. *J Lab Clin Med.* 1996;127:50-56. DOI: 10.1016/s0022-2143(96)90165-1
 34. Moratinos J, Reverte M: Effects of catecholamines on plasma potassium: the role of alpha and beta adrenoceptors. *Fundam Clin Pharmacol* 1993;7:143-153 DOI: 10.1111/j.1472-8206.1993.tb00228.x
 35. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB: Hypokalemia from beta 2 receptor stimulation by circulating epinephrine. *Am J Cardiol.* 1985;56:3D-9D. DOI: 10.1016/0002-9149(85)91107-5
 36. Rosa RM, Silva P, Young JB, Landsberg L, Brown RS, Rowe JW, Epstein FH: Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal. *N Engl J Med.* 1980;302:431-439. DOI: 10.1056/NEJM198002213020803
 37. Hansen O, Johansson BW, Nilsson-Ehel P. Metabolic, electrocardiographic, and hemodynamic responses to increased circulating adrenaline: effects of selective and nonselective beta adrenoceptor blockade. *Angiology.* 1990;41:175-188 DOI: 10.1177/000331979004100302
 38. Beal Alan L; Deuser William E; Beilman Greg J. A role for epinephrine in post-traumatic hypokalemia *Shock.* 2007;27(4):358-363. DOI: 10.1097/01.shk.0000245029.47106.db

Article history:

Received: 05.02.2021

Revision requested: 08.02.2023

Revision received: 20.03.2023

Accepted: 25.03.2023

Published: 30.03.2023

THE ROLE OF POST-MORTEM BIOCHEMISTRY IN THE FORENSIC MEDICAL DIAGNOSIS OF MECHANICAL INJURY

(literature review)

Erhard N., Biliakov A.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ergard2017@ukr.net

Background. Mechanical trauma occupies one of the leading places in forensic medical examination. The main task of the expert, when conducting this kind of examination, is to provide a scientifically based answer to the questions of the pre-trial investigation bodies or the court, which relate not only to the determination of the mechanism of the injury, but also to the time period of its occurrence. Traditional methods of morphological research and methods of laboratory analyzes cannot always provide comprehensive information, especially in cases of determining the age of mechanical trauma in the early Post-mortem period. Therefore, new methods of biochemical research are being actively introduced into forensic medical practice.

Aim: Analysis of the literature devoted to the application of various biochemical diagnostic methods in forensic medical practice to establish the antiquity of mechanical trauma.

Results. In pathological conditions, such as, for example, trauma, certain molecular changes occur in the human body, which are associated with a systemic reaction to a stress factor and are manifested before the appearance of morphological changes in tissues and organs. Therefore, the use of biochemical research methods will significantly expand the possibilities of forensic diagnostics. The publication shows promising directions for the application of the biochemical method for forensic trauma diagnosis. Issues of establishing the statute of limitations for mechanical injuries are considered. Today, scientific studies of the body's stress state in cases of fatal injuries are becoming more and more common. Which is of great importance for forensic medical expert practice. Therefore, the role of manifestations of the body's systemic response to trauma is described. The role of natriuretic peptides, creatine kinase and procalcitonin in diagnosing the duration of the traumatic process is also shown.

Conclusion. The relevance and practical significance of biochemical research for the forensic diagnosis of the time of occurrence of a mechanical injury, as well as the development of new diagnostic criteria for determining the body's systemic response to trauma, necessitated a deep and comprehensive study of the above problems.

Key words: trauma, stress, biochemical methods, forensic medicine.