

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**
ННІ громадського здоров'я та профілактичної медицини
Кафедра менеджменту охорони здоров'я



Наталія ЕРГАРД

**ОРГАНІЗАЦІЯ ПОЛПШЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ
ДІАГНОСТИКИ СУДОВО-МЕДИЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ
ДАВНОСТІ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ ЗА БІОХІМІЧНИМИ
ПРОЯВАМИ СИСТЕМНОЇ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ**

Монографія

Вінниця
ТВОРИ
2026

*Затверджено рішенням Вченої ради Навчально-наукового інституту
громадського здоров'я та профілактичної медицини
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Протокол № 9 від 9 квітня 2026 року*

Автор:

Ергард Наталія Миколаївна – доцент кафедри менеджменту охорони здоров'я Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, лікар судово-медичний експерт, кандидат медичних наук, доцент.

Рецензенти:

Вежновець Тетяна Андріївна – професор кафедри менеджменту охорони здоров'я Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор.

Яницька Леся Василівна – завідувачка кафедри медичної біохімії та молекулярної біології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кандидат біологічних наук, доцент.

Бартошик Наталія Василівна – доцент кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кандидат медичних наук.

Ергард Н.М.

Е 69 Організація поліпшення ефективності діагностики судово-медичного визначення давності механічної травми за біохімічними проявами системної реакції організму: Монографія. Вінниця: ТВОРИ, 2026. 88 с.

ISBN 978-617-8835-75-0

Біохімічні методи дослідження є невід'ємною частиною судово-медичної експертизи, оскільки вони дозволяють отримувати точні та обґрунтовані дані для розслідування різноманітних кримінальних правопорушень. Судово-медична експертиза вивчає фізіологічні, біохімічні та молекулярні процеси, що відбуваються в організмі людини, і надає важливу інформацію для встановлення причин смерті, оцінки рівня отруєння, визначення наявності наркотичних чи токсичних речовин у крові, а також для ідентифікації осіб. Біохімічні методи дають змогу виявити навіть найменші зміни на молекулярному рівні, що є важливими доказами у кримінальних провадженнях.

Завдяки розвитку новітніх технологій, таких як хроматографія, спектрофотометрія, імунохімічні методи та молекулярно-біологічні дослідження, роль біохімії у судово-медичній практиці зростає. Ці методи допомагають не лише виявляти токсичні речовини, але й здійснювати діагностику захворювань, що можуть бути важливими для вирішення конкретних справ. Використання біохімічних методів дозволяє не тільки підвищити точність і достовірність експертизи, але й допомагає виявити нові аспекти правопорушень, які раніше були важко доступні для вивчення.

Таким чином, біохімічні методи дослідження є потужним інструментом у судово-медичній експертизі, що сприяє не тільки кримінальним розслідуванням, але й загальному розвитку медицини та правосуддя.

УДК 340.624

© ЕРГАРД Наталія, 2026

© ТОВ «ТВОРИ», 2026

ISBN 978-617-8835-75-0

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. Проблема встановлення давності механічної травми та роль біохімічних і морфологічних проявів системної реакції організму в її діагностиці (огляд літератури)	11
1.1. Гіпоталамус та його роль в системній реакції організму при механічній травмі	11
1.2. Гіпофіз та його значення в системній реакції організму при механічній травмі	12
1.3. Надниркові залози та їх функція в системній реакції організму при механічній травмі	13
1.4. Роль біохімічних та гормональних показників на морфофункціональні зміни в тканинах та рідинах організму людини як прояв системної реакції на механічну травму	17
1.4.1. Функціональне значення адренкортикотропного гормону (АКТГ/АСТН) в системному перебігу травматичного процесу	24
1.4.2. Функціональне значення прокальцитоніну (ПКТ/РС Т) в системному перебігу травматичного процесу	29
1.4.3. Функціональне значення креатинкінази (СК) та креатинкінази МВ-фракції (СК-МВ) в системному перебігу травматичного процесу	34
1.4.4. Функціональне значення N-кінцевого поліпептиду мозкового натрійуретичного гормону (NT-pro BNP) в системному перебігу травматичного процесу	37
РОЗДІЛ 2. Матеріал і методи дослідження	41
2.1. Загальна характеристика матеріалу	41
2.2. Методика визначення кількісного вмісту адренкортикотропного гормону (АКТГ/АСТН) в сироватці крові	43
2.3. Методика визначення кількісного вмісту прокальцитоніну (ПКТ/РСТ) в сироватці крові	44
2.4. Методика визначення кількісного вмісту креатинкінази (КК/СК) та креатинкінази МВ-фракції (КК-МВ/СК-МВ) в сироватці крові	44
2.5. Методика визначення кількісного вмісту N-кінцевого поліпептиду мозкового натрійуретичного гормону (NT-pro BNP) в плазмі крові	45
2.6. Статистична обробка результатів дослідження	46
РОЗДІЛ 3. Дослідження кількісного вмісту адренкортикотропного гормону (АКТГ/АСТН) в сироватці крові при різних видах механічної травми	48
РОЗДІЛ 4. Дослідження кількісного вмісту прокальцитоніну (ПКТ/РСТ) в сироватці крові при різних видах механічної травми	53
РОЗДІЛ 5. Вивчення кількісного вмісту креатинкінази (КК/СК) та креатинкінази МВ-фракції (КК -МВ/СК-МВ) в сироватці крові при різних видах механічної травми	57

РОЗДІЛ 6. Вивчення кількісного вмісту N-кінцевого поліпептиду мозкового натрійуретичного гормону (NT-pro BNP) в плазмі крові при різних видах механічної травми	63
РОЗДІЛ 7. Організаційні аспекти впровадження біохімічних методів дослідження в бюро судово-медичних експертиз	67
ВИСНОВКИ	68
ПУБЛІКАЦІЇ	69
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	71
ДОДАТОК А. Копія свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір № 127802 від 24.06.2024 – Комп’ютерна програма «Судово-медичне визначення давності механічної травми за біохімічними показниками»	80
ДОДАТОК В. Копія акту впровадження матеріалів наукової роботи в освітній процес НАУ ЮФ, № 30 від 28.03.2023 р.	81
ДОДАТОК С. Копія акту впровадження результатів наукової роботи в практичну роботу КЗКОР «Київське обласне бюро судово-медичної експертизи» від 10.10.2023 р.	82
ДОДАТОК Д. Реєстраційна картка НДДКР , ДР номер 0121U110394	83

ПЕРЕДМОВА

Судово-медична експертиза посідає важливе місце в системі правосуддя, оскільки забезпечує неупереджене й науково достовірне дослідження випадків, пов'язаних із правопорушеннями, насильством, нещасними випадками та іншими подіями кримінального характеру. Упродовж останніх десятиліть помітно зросла роль біохімічних методів, які дають змогу виявляти, визначати та кількісно аналізувати речовини, що мають значення для встановлення фактичних обставин справи.

Завдяки біохімічним дослідженням судово-медичні фахівці отримують важливу інформацію про склад крові, сечі, тканин та інших біологічних зразків. Це дає змогу встановити наявність токсичних речовин, наркотичних засобів, отрут і визначити можливі механізми настання смерті. Застосування хроматографії, мас-спектрометрії, імунохімічних методів та інших сучасних аналітичних технологій істотно підвищує точність і достовірність експертних висновків, сприяючи ефективнішому розслідуванню кримінальних правопорушень.

Постійний прогрес наукових підходів і технологій зумовлює стрімке розширення можливостей біохімічних досліджень у судово-медичній експертизі, дозволяючи виявляти найменші зміни у біологічних зразках. Унаслідок цього значущість біохімічних методів у судово-медичній практиці непинно зростає, зміцнюючи їхню роль у забезпеченні справедливості та підтриманні правопорядку.

Монографія опублікована за підтримки ТОВ «Експертно-консультативний центр Ергард та Партнери».

ВСТУП

Перш, ніж заглиблюватися в аналіз біохімічних процесів, що супроводжують травмування людини та зберігають свою динаміку навіть після смерті, доцільно окреслити загальні тенденції розвитку біохімії в судово-медичній практиці.

Протягом багатьох років біохімічні методи активно інтегруються у судово-медичну роботу в різних країнах світу, і Україна не є винятком у цьому процесі.

Більшість наукових досліджень у судово-медичній практиці традиційно зосереджувалася на застосуванні біохімічних методів під час визначення причини смерті, давності настання смерті та термінів заподіяння тілесних ушкоджень. Враховуючи статистичні дані, механічна травма посідає провідне місце у структурі смертності населення України (Біляков А.М., 2019). Це зумовлює необхідність удосконалення судово-медичної діагностики, зокрема у встановленні давності травм, шляхом впровадження сучасних методів дослідження та використання високоточного лабораторно-інструментального обладнання.

Проблематика визначення давності травми та зажиттєвих реакцій організму вивчалася широким колом науковців із різних галузей медицини. Досліджувалися зміни на клітинному рівні, визначали особливості розвитку судинної динаміки при травмі. Значний внесок у розвиток цього напрямку зробили українські судово-медичні експерти: Бачинський В.Т., Біляков А.М., Герасименко О.І., Гуров О.М., Ольховський В.О., Савка І.Г. та багато інших.

Однак переважна більшість наявних робіт зосереджувалася на прояви місцевої реакції організму на травму та дослідження динаміки морфологічних змін, а також змін вмісту фізіологічно-активних речовин, на які спирається судово-медична практика вже кілька десятиліть (Науменко В.Г., 1980; Raekallio, 1980; Clark R., Henson P., 1988; Концевич І.О., 1991; Михайличенко Б.В., 1991; Saw A.E., 2019; Noriaki Ikeda, 2020). Натомість системні реакції організму на механічну травму дотепер досліджені лише частково та фрагментарно.

Значущими є роботи, у яких запропоновано нові діагностичні критерії: визначення давності механічної травми за змінами мікроциркуляторного русла фасції й стегна (Степанова Н.Т., 1982), а також за змінами лазерних зображень у зрізах біологічних тканин трупа, що дозволило отримати новітні діагностичні критерії давності утворення гематом (Бачинський В.Т., 2011).

Окремий напрям досліджень присвячено ролі нейроендокринної системи у гострій травмі, зокрема реакціям стресу та розвитку загального адаптаційного синдрому (Біляков А.М., 2014). Встановлено, що у разі травм спостерігається виражене підвищення рівня катехоламінів у периферійній крові порівняно з випадками ненасильницької смерті (Бао-Лі, 2007; David S. та ін., 2013).

Сьогодні правоохоронні органи приділяють значну увагу випадкам протиправних посягань на життя і здоров'я людини, що зумовлює особливу важливість точної оцінки давності виникнення травми під час вирішення спірних правових питань. У цьому контексті наукове опрацювання проблем, пов'язаних із встановленням тривалості перебігу смертельної травми в межах судово-медичної експертизи, набуває особливої актуальності.

Питання визначення часових параметрів в травматичному процесі неодноразово порушувалося на численних наукових форумах упродовж багатьох років (Біляков А.М., 2013).

Так, варто зауважити, що основну роль в адаптації організму при травматичних ушкодженнях людини відіграють надниркові залози, адже у відповідь на стрес чи ушкодження гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система організму намагається стабілізувати показники гомеостазу (Біляков А.М., 2012).

Реакція на сильні стресорні впливи характеризується практично одночасним, але різним за ступенем залученням всіх морфофункціональних зон надниркових залоз в єдину

адаптивну реакцію організму (Sokolowski A.M., 2009; Gayen J.R., Zhang K., Ramachandra Rao S.P., 2010; Su E., Bell M., 2016).

Загальний адаптаційний синдром супроводжується змінами у нейроендокринній системі, що мають морфологічне відображення. У зв'язку зі стресовим станом організму та підвищеним синтезом кортикостероїдів, який виникає під дією смертельного травмуючого фактора, А.М. Біляков (2013) провів важливі дослідження. Учений вивчав співвідношення естерифікованого холестерину в тканині надниркових залоз трупів для оцінки тривалості перебігу смертельної травми на ранньому етапі антемортального періоду.

Необхідно також зауважити, що важливу роль у стресовій реакції відіграє і адренкортикотропний гормон (АКТГ/АСТН), який починає виділятися передньою долею гіпофізу ще до виділення адреналіну та норадреналіну (Chernecky C.C., Berger B.J., 2008).

Українські науковці (Ергард Н.М., Біляков А.М., 2023) вважають доцільним використовувати аналіз морфофункціональної відповіді надниркових залоз для визначення танатогенетичних чинників у випадках як насильницької, так і ненасильницької смерті.

Зокрема, вчені застосовували цю реакцію як діагностичний критерій при гострому отруєнні етиловим спиртом, загальному переохолодженні та механічній травмі. Тобто, наукові дослідження підтвердили те, що можна використовувати морфофункціональні реакції надниркових залоз під час диференційної діагностики причини смерті. Однак, не потрібно забувати, що морфофункціональні зміни у надниркових залозах напряду залежать від біохімічних процесів в організмі людини та впливу на них різних чинників [15, 169].

Деякі автори (Ергард Н.М., 2019) визначили, що найбільш інформативними морфометричними параметрами надниркових залоз, при порівнянні груп померлих насильницькою смертю від різних причин, є стресорний вплив і реакція надниркових залоз, що реєструється, в першу чергу, в клубочковій зоні коркової речовини. Під час аналізу реакції організму на стресорні чинники важливо розмежовувати серед усіх змін морфофункціонального стану надниркових залоз неспецифічні показники, які відображають силу та тривалість впливу і є подібними при дії різних стресорів, а також специфічні ознаки, що характеризують дію конкретного танатогенного фактора [169].

Деякими вітчизняними науковцями було доведено, що поліорганна недостатність, яка виникає при значних травмах призводить до дезінтеграції діяльності центральної нервової системи, активації гіпоталамо-гіпофізарно-адренергічної системи, централізації кровообігу, перфузійному дефіциту, порушень в системі згортання крові та прогресуванню тканинної гіпоксії. Авторами було встановлено, що прогресування тканинної гіпоксії обумовлено дисбалансом між доставкою кисню та рівнем метаболізму в тканинах через зниження кисневого об'єму крові, порушення дихальної та недихальної функції легень, внаслідок чого запускається механізм виділення з клітин системи мононуклеарних фагоцитів чисельних медіаторів, які формують синдром системної запальної відповіді (SIRS) (Климовицький В.Г., Калінкін О.Г., Лобанов Г.В., Гридасова О.І., Калінкін А.О., 2012).

Варто зауважити, що розвиток гіпоксії, особливо головного мозку і серця, також призводить до збільшення локального синтезу катехоламінів у результаті стимуляції адренергічних симпатичних нервів (Sprung G., 2003). Це проявляється катехоламіновими ураженнями різних відділів міокарда (Біляков А.М., 2014).

Враховуючи те, що при стресовій реакції організму на травматичні ушкодження виникають неішемічні ураження серця, то доцільним є дослідження зміни біохімічних показників креатинкінази. Доцільність цього дослідження полягає у тому, що виділення креатинкінази при травмі обумовлено зміною артеріального тиску, що призводить до зниження серцевого ритму, який спричиняє певний гіпоксичний стан у головному мозку.

Головний мозок починає виділяти норадреналін, що призводить до формування некрозу серця неішемічного генезу, при цьому в сироватці крові показники креатинкінази починають збільшуватись. Деякими науковцями досліджувались збільшення креатинкінази в кровотоку, пов'язані з ушкодженням клітин м'язової тканини. При цьому, авторами було

зроблено висновки, що різна фракція креатинкінази відповідає за ушкодження різних м'язів. Так, збільшення ММ-фракції характерно для ушкодження м'язів і в меншій мірі ураження серця, МВ-фракції – ушкодження міокарда, ВВ-фракції – онкологічні захворювання та визначили їх роль в невідкладних станах при кардіологічних захворюваннях (Galarraga B., Sinclair D., 1990; Chowdhuri Soumeek, Ghosh Ritwik, 2019).

Отже, підвищення креатинкінази та її МВ-фракції в крові може свідчити і про ураження серця або м'язів, що розвивається при первинному ушкодженні цих органів (при ішемії, запаленні, травмах, дистрофічних процесах). Однак, дослідження змін кількісних показників креатинкінази (СК) та її МВ-фракції (СК-МВ) недостатньо досліджувались при встановленні давності заподіяння травми. Таким чином, варто зауважити про доцільність та актуальність дослідження креатинкінази (СК) та креатинкінази МВ-фракції (СК-МВ) в сироватці крові при встановленні давності заподіяння різних видів травми.

Наукові дослідження N-кінцевого поліпептиду мозкового натрійуретичного гормону (NT-pro BNP) останніми роками набувають все більшої популярності серед кардіологів та біохіміків. Механізм їх дії на організм пов'язаний із суттєвим впливом на ендокринну, серцево-судинну та сечову систему (Chowdhuri Soumeek, Ghosh Ritwik, 2019). Підсилення секреції BNP і NTproBNP шлуночками серця пов'язано із підвищенням розтягнення окремих ділянок міокарда, тому їх широко використовують у кардіології при діагностиці серцевої недостатності (Ергард Н., 2018; Chowdhuri Soumeek, Ghosh Ritwik, 2019). Однак, деякі американські вчені вважають, що BNP може бути показником стресової реакції серця на гемодинамічні зміни в організмі. Таким чином, необхідно зауважити, що дослідження кількісного вмісту N-кінцевого поліпептиду мозкового натрійуретичного гормону (NT-pro BNP) в плазмі крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми з різною тривалістю вмирання є доцільним та актуальним для встановлення давності заподіяння травми.

Тяжкі травми можуть супроводжуватися шокowymi станами з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому чи «шокової легені». Розвиток вказаних станів обумовлений системною реакцією організму на такий сильний подразник як травма. Однак, з розвитком поліорганної недостатності розвивається й сепсис. Багато наукових робіт серед лікарів-травматологів було присвячено диференційній діагностиці між синдромом системної відповіді на запалення (SIRS) неінфекційного генезу та сепсисом у тяжкохворих пацієнтів (Chan Yi-Ling, Tseng Ching-Ping, 2004). Авторами було акцентовано увагу на доцільності дослідження прокальцитоніну для встановлення своєчасного диференційного діагнозу між тяжким SIRS бактеріального та небаκτηріального генезу (Слесаренко С.В., Гузенко Б.В., Соєць Л.О., 2011). Науковці виявили підвищення його рівня при системній запальній реакції, політравмі, розвитку септичних ускладнень (Слесаренко С.В., Гузенко Б.В., Соєць Л.О., 2011; Козинець Г.П., Слесаренко С.В., Сорокіна О.Ю., 2008).

Важливі дослідження були зроблені С.О. Гур'євим, П.В. Танасієнко та О.С. Соловйовим щодо використання тесту на прокальцитонін (PCT) як маркеру розвитку інфекційних ускладнень у постраждалих із політравмою (Гур'євим С.О., Танасієнко П.В., Соловйовим О.С., 2011), адже підвищення рівня вказує на можливий розвиток інфекційних ускладнень у ранньому госпітальному періоді.

Тому, враховуючи те, що для важких травм характерний розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому чи «шокової легені», а прокальцитонін синтезується також і в нейроендокринних клітинах легень під впливом прозапальних стимуляторів, то його можна використовувати як маркер ранньої діагностики системної запальної реакції (шок нез'ясованого генезу, травми), тому дослідження змін прокальцитоніну (PCT) в плазмі крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми з різною тривалістю вмирання є доцільним та актуальним для встановлення давності її заподіяння.

Актуальність та практична значимість судово-медичної діагностики давності заподіяння травми в ранній антемортальний період, необхідність розробки нових діагностичних критеріїв для визначення системної реакції організму на травму і обумовило

необхідність глибокого та всебічного вивчення вищезазначеної проблеми.

Таким чином, для підвищення ефективності судово-медичної діагностики тривалості перебігу травматичного процесу в ранній антемортальний період на підставі кількісних змін біохімічних і гормональних показників було обрано відповідний напрям наукового пошуку. Його результати впроваджено у практику судово-медичної діяльності, а отримані дані покладено в основу цієї монографії.

Для досягнення мети було визначено такі завдання:

1. Дослідити вміст адренкортикотропного гормону (АКТГ/АСТН) в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу, за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин), в межах 1-2 годин та порівняти їх із вмістом у осіб, що померли від ішемічної хвороби серця (група порівняння).

2. Визначити вміст прокальцетоніну (РСТ) в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу, за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин), в межах 1-2 годин та порівняти їх з вмістом у осіб, що померли від ішемічної хвороби серця (група порівняння).

3. Вивчити вміст креатинкінази (СК) та креатинкінази МВ-фракції (СК-МВ) в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу, за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин), в межах 1-2 годин та порівняти їх з вмістом у осіб, що померли від ішемічної хвороби серця (група порівняння).

4. Дослідити вміст N-кінцевого поліпептиду мозкового натрійуретичного гормону (NT-про BNP) в плазмі крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу, за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин), в межах 1-2 годин та порівняти їх з вмістом у осіб, що померли від ішемічної хвороби серця (група порівняння).

6. Розробити підходи до використання комп'ютерних технологій для діагностичної оцінки визначення тривалості перебігу травматичного процесу в ранній термін антемортального періоду за кількісними змінами біохімічних та гормональних показників в трупному матеріалі.

Об'єктом дослідження стала загальна реакція організму на різну за тривалістю перебігу механічну травму, яка проявляється в біологічних рідинах та тканинах тіла людини.

Предметом дослідження є судово-медичне визначення давності механічної травми за біохімічними проявами системної реакції організму.

Методи дослідження:

1. Для дослідження кількісних показників біохімічних та гормональних змін було використано твердофазний імуноферментний аналіз (NT-про BNP), фермент-зв'язаний флуорисцентний аналіз (EIA) (PCT), спектрофотометричний метод (для креатинкінази (СК) та креатинкінази МВ-фракції (CR-MB)), хемілюмінесцентний імуноаналіз (для АКТГ/АСТН).

2. Статистична обробка результатів дослідження: визначення головних змінних дослідження. Виходячи з мети і основних завдань дослідження було визначено кількісний вміст біохімічних та гормональних показників вмісту адренкортикотропного гормону (АКТГ), прокальцетоніну (PCT), креатинкінази та креатинкінази МВ-фракції (СК, СК-МВ) мозкового Na-уретичного пептиду (NT-про BNP), які використовувалися для вимірювання ефекту у даному дослідженні.

Публікації. За темою наукового дослідження опубліковано: 4 статті в журналах, затверджених переліком ДАК МОН України, у тому числі – 2, що включені до міжнародних наукометричних баз Scopus/Web of Science; 13 тез у матеріалах наукових конференцій; 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 127802 від 24.06.2024 рок у – Комп'ютерна програма «Судово-медичне визначення давності механічної травми за

біохімічними показниками»; 1 акт впровадження в практичну роботу КЗКОР «Київське обласне бюро судово-медичної експертизи» від 10.10.2023 року та 1 акт впровадження матеріалів в освітній процес НАУ ЮФ, № 30 від 28.03.2023 року.

Тема наукового дослідження є самостійною науково-дослідною роботою (державний реєстраційний номер 0121U110394).

РОЗДІЛ I

ПРОБЛЕМА ВСТАНОВЛЕННЯ ДАВНОСТІ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ ТА РОЛЬ БІОХІМІЧНИХ І МОРФОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ СИСТЕМНОЇ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ В ЇЇ ДІАГНОСТИЦІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вихідним етапом будь-якого наукового дослідження є ґрунтовний аналіз літературних джерел, що дає змогу окреслити наукові напрями, які залишаються недостатньо висвітленими попередніми дослідниками. У зв'язку з цим огляд літератури становить невід'ємний структурний компонент цієї монографії та подається у вигляді тематично систематизованих підрозділів, що забезпечують більш чітке та послідовне сприйняття матеріалу.

1.1. Гіпоталамус та його роль в системній реакції організму при механічній травмі

Анатомічно, гіпоталамус являє собою невеликого розміру ділянку, яка розташована донизу від таламуса, складається з великої кількості ядер (32 пари ядер), що регулюють нейроендокринну діяльність головного мозку та беруть участь у регуляції вегетативних функцій, які підтримують гомеостаз організму. Ядра гіпоталамуса пов'язані нервовими волокнами з таламусом, переднім мозком, лімбічною системою та з ретикулярною формацією стовбура мозку [27-29, 31, 36-38, 65, 99, 103, 154, 158, 160].

Нейроендокринна діяльність головного мозку, пов'язана із функціональним станом гіпоталамусу та залежить і від дії симпатичної та парасимпатичної систем. При зниженні тонуусу симпатичного відділу проявляється підвищення функціонального стану, що супроводжується збільшенням розміру клітин та їх ядер. При підвищенні тонуусу парасимпатичного відділу (каротидного синусу і блукаючого нерву) відбувається стимуляції активності нейроендокринних клітин. Тому спостерігається підвищення активності холінергази, неспецифічної естерази, кислотої фосфатази та розміру каріону [27-29, 31, 36-38, 65, 99, 103, 154, 158, 161].

Роль гіпоталамусу є однією з визначальних в системній реакції організму на механічну травму. Перш за все, ця системна реакція проявляється у гормональній функції гіпоталамуса.

На сьогоднішній день, досліджено такі гормони гіпоталамуса: тироліберин (ТТГ-РГ), гонадоліберин (ЛГ/ФСГ-РГ), соматостатин (Гр-інгібувальний гормон), соматокринін (ГР-РГ), пролактостатин (ПРЛ-інгібувальний фактор), пролактоліберин (ПРЛ-рилізінг-фактор), кортиколиберин (АКТГ-РГ), меланостатин (МСГ-інгібувальний гормон) та меланоліберин (МСГ-РГ) [27-29, 31, 36-38, 65, 99, 103, 154, 158, 160].

Всі вищеперераховані гормони належать до низькомолекулярних пептидів за хімічним походженням. Гормональна активність тропних гормонів, яка регулюється аденогіпофізом, залежить від гормональної активності нейронів гіпофізотропної зони гіпоталамуса, які розташовані у її медіальній ділянці. Саме в цій зоні продукуються гормони, які мають гальмівний або стимулюючий вплив на секрецію аденогіпофіза. Вони мають і відповідні назви, так, статини це інгібітори, а ліберини це стимулятори (РГ) [27-29, 31, 36-38, 65, 99, 103, 154, 158, 159].

Роль гіпоталамусу в системній реакції організму при механічній травмі виглядає так: при стрес-реакції організму на механічну травму різко збільшується синтез кортизолу, який продукується корою надниркових залоз, на збільшення синтезу кортизолу впливають підвищення секреції кортиколиберину (АКТГ-РГ) та адреноркотикутропного гормону (АКТГ). Механізм їх синтезу обумовлений тим, що, у відповідь на механічну травму, в системну реакцію організму включаються нейрони гіпоталамусу, що утворюють ліберини

(РГ). Крім того, вони ще й інтегрують на собі вплив інших відділів ЦНС. Також, зазначені ліберини, виступають як гуморальні регулятори з функцією ендокринних клітин. Це обумовлено тим, що регуляція гормональної активності більшості залоз внутрішньої секреції відбувається за принципом негативного зворотнього зв'язку так, що гормон сам регулює своє утворення. При механічній травмі до ЦНС надходить інформація про збільшення рівня гормонів у крові, а ЦНС в свою чергу, у відповідь на збільшення рівня гормонів, впливає через моноамінові шляхи на специфічні структури гіпоталамусу та на синтез ним ліберинів (РГ). Тому, при підвищенні в крові рівня кортизолу, одразу ж вивільнюється АКТГ-РГ, внаслідок чого знижується секреція гіпофізом АКТГ як прояв адаптаційного процесу. Зворотній зв'язок у цій системі регуляції забезпечується й самими гормонами гіпоталамуса (АКТГ-РГ) та аденогіпофіза (АКТГ). Крім того, аксони нейронів утворюють преоптико-інфундибулярний шлях, по якому нейрогормони транспортуються до гіпофіза. А деяка частина аксонів виходить за межі гіпоталамуса та формує екстрагіпофізарний шлях регуляції ендокринних залоз [27-29, 31, 36-38, 65, 99, 103, 154, 158, 160].

Ядра гіпоталамусу приймають участь у загальних та поведінкових реакціях організму, особливо у статевих та агресивно-оборонних реакціях. Отже, реалізуючи секреторні функції ендокринних залоз та вегетативної нервової системи через симпатичні та парасимпатичні відділи гіпоталамус забезпечує вегетативний компонент усіх складних реакцій організму [27-29, 31, 36-38, 65, 99, 103, 154, 158, 160].

1.2 Гіпофіз та його значення в системній реакції організму при механічній травмі

За анатомічним розташуванням, гіпофіз знаходиться в турецькому сідлі, а за анатомічною будовою поділяється на 3 частки: передню, проміжну і задню. До передньої частки відноситься аденогіпофіз, до задньої – нейрогіпофіз.

Аденогіпофіз являє собою комплекс клітин, які отримують, лише гуморально, стимульовальні сигнали, реагуючи на пептиди гіпоталамуса та катехоламінів (гістамін, дофамін, норадреналін). Клітини аденогіпофіза секретують гормон росту (ГР) на 30-40%, аденокортикотропний гормон (АКТГ) на 20% та 3-5% клітин припадає на синтез інших гормонів. Гормони аденогіпофізу являють собою пептиди із загальною амінокислотою послідовністю. Наприклад, попередником АКТГ є глікопротеїн (проопіомеланокортин), який розташований в базальних клітинах гіпофіза [13, 27-29, 31, 36-38, 65, 99, 103, 154, 158].

Синтез інших гіпофізарних гормонів також відбувається в різних його клітинах. Так, ацидофільні клітини синтезують пролактин та соматотропний гормон, базофільні трофоцити синтезують кортикотропін (АКТГ), гонадотропін та тиреотропін [27-29, 31, 36-38, 65, 99, 103, 154, 158].

Проміжна частка гіпофізу за анатомічною будовою відрізняється структурою судинної мережі, яка, в дистальній частині утворює верхнє сплетіння, а нижнє сплетіння знаходиться на межі із нейрогіпофізом. Варто зазначити, що в період ембріонального розвитку людини проміжна частка гіпофізу чітко визначається, однак вже у дорослої людини проміжної частки гіпофіза практично немає [27-29, 31, 36-38, 65, 99, 103, 154, 158-161].

В проміжній частці гіпофізу секретується меланоцитстимульовальний гормон (МСГ), який впливає на підвищення секреції меланіну із тирозину у клітинах шкіри, забезпечуючи її пігментацію. Вже доведено, що МСГ також має виражену аденокортикотропну активність [27-29, 31, 36-38, 65, 99, 103, 154, 158].

Нейрогіпофіз – це задня частка гіпофізу, де містяться гормони, які мають прямий вплив на організм. Якщо розглядати нейрогіпофіз з фізіологічної точки зору, то він являє собою виріст нервової системи, який представлено нервовими закінченнями нейронів, тіла

яких розташовані в паравентрикулярному та супраоптичному ядрах передньої ділянки гіпоталамуса. Саме тут синтезуються гормони окситоцину і вазопресину (антидіуретичний гормон, АДГ), які у вигляді нейросекреторних гранул транспортуються нервовими відростками в кровоносні капіляри, які розташовані в цій ділянці гіпофізу [27-29, 31, 36-38, 65, 99, 103, 154, 158].

Нейрогіпофіз також відіграє певну роль в системній реакції організму на механічну травму. Так, при звичайних умовах, нейросекреторні гранули накопичуються в нейрогіпофізі та поступово секретуються та всмоктуються у кров і транспортуються до периферійних органів-мішеней. Однак, при дії стресової ситуації на організм, такої як механічна травма, відбувається посилена стимуляція і викид гормонів у АДГ, що призводить до зменшення кількості гранул у нейрогіпофізі. Враховуючи те, що вазопресин (АДГ) регулює об'єм крові та рівень артеріального тиску (АТ), а також має судинозвужувальний ефект, тому цей гормон бере участь також у антистресорних реакціях організму, що призводить до посиленого викиду цього гормону у кров при механічній травмі, особливо, яка супроводжується масивною крововтратою і як наслідок – різким падінням об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і АТ. Доведено, що АДГ разом із кортиколіберином підсилює секрецію АКТГ [27-29, 31, 36-38, 65, 99, 103, 154, 158].

Отже, гіпофіз відіграє значну роль в системній реакції організму при механічній травмі, яка є стресовою ситуацією для організму людини і у відповідь на неї гіпоталамус через аденогіпофіз (РГ-АКТГ) одночасно стимулює не лише утворення, але й вихід гормонів із мозкової та кіркової речовин надниркових залоз. Цей механізм взаємодії симпатичного відділу автономної нервової системи із катехоламінами надниркових залоз і забезпечує єдину симпатоадреналову систему взаємодії [27-29, 31, 36-38, 65, 99, 103, 154, 158].

1.3 Надниркові залози та їх функція в системній реакції організму при механічній травмі

Надниркові залози є парними ендокринними органами, які складаються з кіркової та мозкової речовин. Кіркова речовина поділяється на три зони: клубочкову, пучкову та сітчасту. Гістологічно клубочкова зона утворена невеликими епітеліальними клітинами, що формують округлі скупчення – клубочки. Пучкова зона складається з великих ендокриноцитів кубічної або призматичної форми, розташованих довгими паралельними тяжами (пучками), між якими проходять кровоносні судини, оточені тонким шаром сполучної тканини. У напрямку до мозкової речовини епітеліальні пучки розгалужуються, переплітаючись між собою і формуючи сітчасту структуру – так звану сітчасту зону. У кірковій речовині ідентифіковано близько 40 гормональних сполук, які умовно поділяють на три групи відповідно до зони їхнього синтезу: у клубочковій зоні продукуються мінералокортикоїди (зокрема альдостерон), у пучковій – глюкокортикоїди (кортизол), а в сітчастій – статеві гормони (естрогени та андрогени). Регуляція функції надниркових залоз відбувається за принципом зворотного зв'язку: гіпофіз стимулює їхню активність через аденокортикотропний гормон (АКТГ), що переважно впливає на пучкову зону.

Клубочкова зона, окрім впливу АКТГ, контролюється й іншими регуляторними механізмами. У свою чергу, активність сітчастої зони визначається не лише концентрацією АКТГ, а й стимулюючою дією лютеїнізувального гормону (ЛГ) гіпофізарного походження [15, 27-29, 31, 36-38, 65, 99, 103, 154, 158].

Мозкова речовина (шар) надниркових залоз відокремлена від кіркової тонким прошарком сполучної тканини. Якщо розглядати мозковий шар з фізіологічної точки зору, то він, як і нейрогіпофіз, є похідним нервової тканини. Він являє собою видозмінений симпатичний ганглії з довгими преангіонарними волокнами симпатичних нервів, холінергічні синапси яких закінчуються на хромафінних клітинах. В мозковій речовині

синтезуються катехоламіни (адреналін (А) та норадреналін (НА)). Попередником цих катехоламінів є тирозин, утворення їх відбувається короткочасною регуляцією та хронічною стимуляцією. Короткочасна регуляція відбувається за рахунок збільшення частки активного ферменту тирозингідрооксилази внаслідок впливу нервового стимулу.

Хронічна стимуляція синтезу катехоламінів пов'язана із активацією біосинтетичних процесів на рівні генетичної інформації. На регуляцію синтезу адреналіну впливає також кортизол. Його вплив пов'язаний із механізмом його транспортування у кров. Так, із синусоїдів кіркового шару кортизол проходить через мозковий шар, а потім потрапляє у кров [27-29, 31, 36-38, 65, 99, 103, 154, 158].

Надиркові залози мають важливе значення у формуванні системної відповіді організму на механічні uszkodження. На думку деяких дослідників (Ергард Н.М., Біляков А.М., 2023), найбільш інформативним показником є стресова реакція гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, інтенсивність якої змінюється залежно від тривалості травматичного процесу [15, 27-29, 31, 36-38, 65, 99, 103, 154, 158].

Реакція на сильні стресорні впливи характеризується практично одночасним, але різним за ступенем залученням всіх морфофункціональних зон надниркових залоз в єдину адаптивну реакцію організму. Загальний адаптаційний синдром, який проявляється перебудовою в нейроендокринній системі, безумовно, має морфологічну картину [27-29, 31, 36 -38, 65, 99, 103, 154, 158].

У зв'язку зі стресовим станом організму та підвищеним синтезом кортикостероїдів, спричиненим дією смертельного травматичного фактора, А.М. Біляков (2013) провів дослідження, спрямоване на визначення тривалості перебігу смертельної травми в ранньому антеморальному періоді шляхом аналізу співвідношення естерифікованого холестерину в тканині надниркових залоз трупів [1-4, 19].

Більшість дослідників вважають доцільним використовувати аналіз морфофункціональної відповіді надниркових залоз для встановлення танатологічних чинників у випадках як насильницької, так і ненасильницької смерті [1-6, 19].

Отже, найінформативнішими морфометричними параметрами надниркових залоз, при порівнянні груп померлих насильницькою смертю від різних причин, є стресорний вплив і реакція надниркових залоз, що реєструється, в першу чергу, в клубочковій зоні коркової речовини.

З фізіологічної позиції, під час стресових станів, зокрема при крововтраті, що виникає внаслідок механічної травми, гіпоталамус, впливаючи на гіпофіз через релізинг-гормон АКТГ, одночасно активує гормональну функцію надниркових залоз, спрямовану на мобілізацію внутрішніх механізмів резистентності організму.

Сам процес виглядає так: в гіпофізі відбувається викид АКТГ, який потрапивши у кров стимулює рецептор клітин кори надниркових залоз активувати аденілатциклазу, внаслідок чого відбувається цАМФ-залежна активація внутрішньоклітинних протеаз і синтез нових білків, які є підґрунтям для стимуляції утворення кортизолу. Не менш важливу роль відіграє і кальцій (Ca²⁺) для стимуляції синтезу кортизолу. Він не лише полегшує взаємодію АКТГ з рецептором, але й є агоністом цАМФ в середині клітини. Також за рахунок цих взаємодій підвищується проникність мембрани для холестеролу (джерелом якого є ліпопротеїни низької щільності, що циркулюють у крові). Транспортування холестеролу у клітину відбувається за механізмом зворотнього зв'язку. Таким чином, АКТГ не лише стимулює синтез гормонів, але й за рахунок активації ферментів збільшує кількість рецепторів для ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) [1-6, 27-29, 31, 36 -38, 65, 99, 103, 154, 158].

Підвищена стимуляція кортизолу, в свою чергу, впливає на стабілізацію мембран лізосом та зменшення виходу із них ферментів, знижує проникність капілярів для зменшення виходу плазми в тканини та зменшення міграції лейкоцитів, пригнічує активність Т-лімфоцитів та пригнічує активність у творення інтерлейкіну-1. Таким чином проявляється антистресорна дія. Також до процесу залучається і клубочкова зона

надниркових залоз. Так, під дією АКТГ відбувається посилення синтезу альдостерону шляхом взаємодії циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) та кальцію (Ca²⁺). Для секреції альдостерону також необхідний холестерол, який потрапляє в клітину за тим же механізмом як і при синтезі кортизолу [1-6, 27-29, 31, 36 -38, 65, 99, 103, 154, 158].

Також функціональне значення у разі виникнення стресових станів мають і катехоламіни. Через α -адренорецептори катехоламіни пролонгують здатність симпатичної нервової системи до підвищення інтенсивності окислювання речовин у тканинах, забезпечуючи постачання кисню до життєво важливих органів. Таким чином, також приймаючи участь у системній реакції організму при механічній травмі [1-6, 27-29, 31, 36-38, 65, 99, 103, 154, 158].

Отже, формування адаптивної реакції (стресової реакції) організму на механічну травму відбувається на нервовому, нейроендокринному та ендокринному рівнях. Нервовий рівень хоча і надає найшвидшу відповідь організму на травму, однак він має короткотривалу тривалість, яка пов'язана з особливостями функціонування нервової системи (процесами збудження і гальмування). Нейроендокринний рівень об'єднує роботу нервової та ендокринної систем, викликаючи загальну генералізовану реакцію організму на механічні ушкодження. Тривалість реакції на ендокринному рівні є набагато довшою, ніж на нервовому та нейроендокринному рівнях. Це пов'язано із безпосереднім впливом на конкретну групу органів [1-6, 27-29, 31, 36 -38, 65, 99, 103, 154, 158].

Оскільки стрес формується поетапно (декілька стадій), це зумовлює різноманітність його проявів. Так, стадія тривоги є початковою реакцією на стресор, на цій стадії відбувається використання фізіологічних резервів організму за рахунок вираженої активації симпатико-адреналової системи, збільшення активності кори надниркових залоз та зменшення лімфатичних вузлів [1-6, 10, 11, 23, 27-29, 31-33, 36-39, 41, 42, 65, 99, 103, 154].

Далі настає стадія резистентності, на якій відбувається адаптація організму до змін функціонування і прояву стресу. На цій стадії відбувається структурна перебудова органів.

Ці зміни є підґрунтям адаптації. Процес адаптації організму в стадії резистентності пов'язаний із зростанням потужності та транспортуванням кисню, активацією РНК та білків у тканині головного мозку, посилення потужності стрес-лімітувальних систем, зниження активності супраоптичних ядер гіпоталамуса та клубочкової зони надниркових залоз, зниження резерву води та натрію в організмі, а також збільшення активності дезінтоксикаційних систем у печінці та антиоксидантних систем у інших органах. Таким чином, в процес адаптаційної реакції залучається гіпоталамус, ретикулярна формація, гіпокамп та мигдалеподібні ядра. Повноцінний розвиток процесу адаптації забезпечують і відповідні гормони стресу [1-6, 10, 11, 23, 27-29, 31-33, 36-39, 41, 42, 65, 99, 103, 154, 158].

У разі виснаження власних енергетичних запасів організм використовує загальні резерви: відбувається розщеплення глікогену в печінці під впливом катехоламінів, активація ліполізу під дією комплексу певних гормонів, а також підвищення концентрації глюкокортикоїдів у крові внаслідок мобілізації амінокислот і їх транспортування до органів для стимуляції синтезу необхідних ферментів [1-6, 10, 11, 23, 27 -29, 31 -33, 36 -39, 41, 42, 65, 99, 103, 154, 158]. Таке інтенсивне функціонування організму призводить до виснаження енергетичних джерел, а також до накопичення недоокиснених субстратів, таких як молочна кислота [1-6, 10, 11, 23, 27-29, 31-33, 36-39, 41, 42, 65, 99, 103, 154, 158].

Коли прояв стресу має затяжний або потужний характер, то розвивається стадія виснаження. Якщо перші дві стадії мобілізують захисні сили організму, то на стадії виснаження, під дією сильно і тривалого впливу стресора, може настати смерть [1-6, 10, 11, 23, 27-29, 31-33, 36-39, 41, 42, 65, 99, 103, 154, 158].

На сьогоднішній день, діагностика стресових станів є важливим науковим напрямом у сучасній медицині. Особливо вона актуальна при смертельних випадках внаслідок довготривалого стресорного впливу. Це має значення і для судово-медичних експертів при дії механічного чинника на організм людини як певного стресорного фактору. Судово-медична діагностика стресових станів може бути використана для вирішення питання

давності реактивних процесів та темпу танатогенезу [1-6, 10, 11, 23, 27-29, 31-33, 36-39, 41, 42, 65, 99, 103, 154, 158].

Існує багато наукових праць, у яких висвітлено вплив симпато-адреналової системи у патофізіологічних проявах, які мають місце при стресі. Наукові дослідження містять оцінку морфофункціональної реакції надниркових залоз при різних випадках насильницької категорії смерті для визначення танатологічних факторів. Було доведено, що у осіб, які загинули внаслідок підвищення та у осіб, які загинули, внаслідок несумісної із життям механічної травми в результаті нещасного випадку, мало місце домінування маси лівої надниркової залози над масою правої за рахунок збільшення маси коркової речовини, при цьому глюкокортикоїдна і катехоламінова функції наднирників знижені [1-4, 45, 84, 160].

Також деякими науковцями, при дослідженні випадків смерті від механічної травми, було доведено, що внаслідок смерті, яка настає одразу, в надниркових залозах у спонгіоцитах, адренкортикотропоцитах, нейроендокриноцитах та пінеалоцитах малоактивне ядро свідчить про наявність запасу гормонів. Внаслідок смерті, при якій була певна переживаемість організму близько 20-30 хвилин після отримання травми, спостерігалась ознака активації гормоносинтезу у вигляді збільшення розміру ядра і просвітлення хроматину, через посиленний викид гормонів. При смерті внаслідок травмування, тривалість якої була до 2 годин, спостерігався високоактивний морфофункціональний стан ядра, виражений апоптоз «зношених» паренхіматозних клітин та зменшення ліпідних вакуолей в цитоплазмі спонгіоцитів, де міститься холестерин [1-4].

Такі прояви свідчать про перебудову кіркової та мозкової речовин надниркових залоз, пов'язаної із стресовою реакцією та залученням до неї нейроендокринної системи [1-4, 16-21, 45, 84].

У 2012 році А.М. Біляков провів дослідження щодо визначення кількісного вмісту кортизолу та його попередника – прегненолону у осіб, смерть яких настала внаслідок дії смертельного травматичного фактора в ранньому антемортальному періоді: безпосередньо після травми, через декілька хвилин або протягом 1-2 годин. Отримані результати свідчать, що вже через кілька хвилин після травматичного впливу спостерігається підвищення синтезу кортизолу, що зумовлено активацією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у відповідь на дію смертельного травматичного фактора [1-4]. Така тривалість підвищеного синтезу спостерігалась у досліджуваних групах не менше 2 годин. Протягом цього часу змінювались і показники кількісного вмісту кортизолу в тканині надниркових залоз. Тому, ці показники можуть бути використані як діагностичні критерії визначення тривалості вмирання людини в ранній термін антемортального періоду [1-4].

Біляков А.М. також визначав коефіцієнт співвідношення рівнів кортизолу та кортизолону в тканині надниркових залоз з метою оцінки тривалості процесу вмирання в ранньому антемортальному періоді. Автором встановлено, що у випадках, коли смерть наставала не миттєво після травми, а через короткий проміжок часу (від кількох до десятків хвилин) або протягом 1-2 годин, значення цього співвідношення становило 1,8 [1-4].

Крім цього, А.М. Біляковим (2013) було досліджено баланс естерифікованого холестерину в тканині надниркових залоз при смертельній дії травматичного чинника з урахуванням двоохсигмального відхилення від середнього значення. Метою цього дослідження було встановлення тривалості перебігу смертельної травми в ранньому терміні антемортального періоду. Результати дослідження показали, що вміст ефірів холестерину в межах від 1258 до 1555 мкг/100 мг сухої тканини спостерігається у випадках, коли смерть настала безпосередньо після травмування [1-4].

Діагностичні критерії кількісного вмісту холестерину за двоохсигмальним відхиленням від середнього значення також змінювались в залежності від тривалості антемортального періоду. Так, вміст холестерину в межах від 694 до 950 мкг/100 мг сухої тканини вказував на те, що смерть настала за короткий проміжок часу. Якщо вміст холестерину був понад 646/1000 мкг/100, то смерть настала через десятки хвилин, однак не

могла настати через 1-2 год після травмування [1-4].

Досліджено також тривалість перебігу травми за визначенням двосигмального відхилення від середнього значення співвідношення вмісту ефірів холестерину/холестерин в тканині надниркових залоз. Доведено, що коефіцієнт співвідношення у межах від 1,14 до 1,61 свідчить про те, що тривалість перебігу травми становить від декількох до десятків хвилин. Якщо ж коефіцієнт від 2,17 до 2,73, то таке співвідношення вказує на те, що смерть настала безпосередньо після травмування [1-4].

Отже, існує багато наукових досліджень щодо стресорного впливу на морфофункціональний стан надниркових залоз, однак при дослідженні системної реакції на стресорні впливи важливим є виділення серед всієї цієї сукупності змін морфофункціонального стану надниркових залоз при механічній травмі саме неспецифічних ознак, що відображають силу й тривалість її впливу, та ознак, що відображають особливості певного танатогенного стресора.

Вищенаведені дані, отримані в результаті аналізу літератури, свідчать про перспективність даного дослідження, яке здатне пояснити механізм розвитку подібної реакції надниркових залоз як прояв системної реакції на механічну травму.

1.4 Роль біохімічних та гормональних показників на морфофункціональні зміни в тканинах та рідинях організму людини як прояв системної реакції на механічну травму

Встановлення давності ушкоджень органів і тканин є одним із ключових завдань судово-медичної практики, оскільки воно дає можливість об'єктивно відтворити обставини події.

У сучасних умовах, із появою новітніх методів дослідження та високоточного лабораторно-інструментального обладнання, зростає потреба в удосконаленні методів судово-медичної діагностики для точнішого визначення часу заподіяння ушкоджень. Попри постійні спроби експертів і науковців розробити ефективніші підходи до оцінки давності травм, цей напрям досліджень залишається актуальним через складність і багатоаспектність поставленого завдання.

Наукова розробка досліджень та питань, пов'язаних із встановленням тривалості перебігу смертельної травми при проведенні судово-медичної експертизи є актуальним завданням для судово-медичних експертів, про що неодноразово йшла мова на різних наукових форумах впродовж багатьох років.

У багатьох наукових дослідженнях фахівці різних медичних напрямів ґрунтовно аналізували давність настання смерті та зажиттєві реакції організму на травму, детально простежуючи клітинні зміни й особливості формування судинної динаміки під час травми.

Найбільш розповсюдженим та уживаним є гістологічний метод діагностики ушкоджень, який ґрунтується на фіксації локальних клітинних проявів у відповідь на травмування. Хоча стадії та прояви перебігу місцевого запалення давно відомі, експерти намагаються узагальнити багатоморфність та варіабельність даних змін. Вкотре експерти наголошують на необхідності уніфікованої схеми застосування загальноприйнятих показників давності травми, зокрема місцевої тканинної реакції [15].

Наразі в судовій медицині науковці значну увагу приділяють імуногістохімічним (ІГХ) методам дослідженням, які спочатку успішно застосовувалися в судово-медичній гістології. Науковцями було розкрито перспективи використання методів імуногістохімії для встановлення зажиттєвості та давності механічних ушкоджень в судово-медичній практиці. Зокрема, показана можливість: кількісного визначення клітинних адгезивних молекул (cell adhesion molecules – CAMs) лейкоцитів і ендотеліальних рецепторів до них в тканинах шкірних ран; експресії так званих «ранніх генів», які кодують фактори транскрипції в тканинах при черепно-мозковій травмі; Р-селектину, як маркеру ранньої

прижиттєвої реакції в ушкоджених м'яких тканинах; ПГХ-забарвлення на фібриноген альвеолярного трансудату при асфіксії; експресії ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA), маркерів апоптозу кератиноцитів і клітин сполучної тканини в шкірі з області рани; білків теплового шоку в тканинах та рідинах тіла; CD3 (Т-лімфоцити взагалі), CD4 (Т-лімфоцити хелпери) і CD20 (В-лімфоцити) при ушкодженні селезінки; ендотеліального фактору росту судин (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) в місці травмування; експресії в реактивних гліюцитах віментину та гліального фібрилярного кислого білку (GFAP), маркери ран давністю кілька хвилин-годин (TGFβ1, TGFα, фибронектин, IL1β, IL6, TNFα, ICAM-1, VCAM-1, E- і L-селектину) маркери ран давністю кілька днів (тенасцин, колаген III, V, VI, I, p53) [24, 26, 34, 43, 50-53, 57, 62-64, 66, 79, 85, 107, 110, 112-116, 124, 132, 140, 147, 150, 161].

Дослідження багатьох науковців підтвердили важливість імуногістохімічного дослідження для встановлення зажиттєвості та вираженості вогнепальних ушкоджень м'яких тканин за ПГХ-реакцією експресії віментину і фібриногену. Деякі автори використовували поліклональні антитіла до загальних цитокератинів, фібриногену, фибронектину та CD-117 для дослідження загиблих осіб внаслідок різних видів механічної асфіксії. Було доведено, що CD-117 дає значну вогнищеву експресію в міжальвеолярних перегородках у випадках странгуляційної механічної асфіксії і може використовуватись як недиференційований маркер гострої альвеолярної гіпоксії [24, 26, 34, 43, 50-53, 57, 62-64, 66, 79, 85, 107, 110, 112 -116, 132, 147, 150].

Наразі існує значна кількість методик морфологічного дослідження трупного матеріалу, спрямованих на визначення давності заподіяння травм. Проте традиційні підходи, які використовують судово-медичні експерти при дослідженні осіб, загиблих унаслідок травматичного впливу (дорожньо-транспортні пригоди, падіння з висоти, вогнепальні поранення тощо), нерідко виявляються недостатньо інформативними, особливо коли йдеться про встановлення давності ушкоджень у ранньому антемортальному періоді.

У зв'язку з цим чимало дослідників, зокрема судово-медичних експертів (Ергард Н.М., Біляков А.М., 2023), у своїх наукових працях підкреслюють важливість розвитку нового напрямку – постмортальної судової біохімії [1-4, 15, 16, 17, 122].

Belsey S.L. та Flanagan R.J. (2016) у своїх дослідженнях відзначають, що результати біохімічного аналізу матеріалу, отриманого посмертно, можуть бути корисними для встановлення причини смерті у випадках підозри на діабетичний чи алкогольний кетоацидоз, а також при загибелі внаслідок утоплення, тривалої стресової реакції або патологічних процесів, таких як запалення, ранній інфаркт міокарда чи сепсис. Автори досліджували концентрацію глюкози у скловидному тілі та виявили, що її рівень змінюється залежно від тривалості посмертного періоду, проте ці показники не є інформативними для діагностики передсмертної гіпоглікемії [15].

Низка наукових досліджень демонструє, що під час стресових реакцій організму, спричинених отруєнням аміаком, спостерігається різке підвищення рівня глюкози, сечовини та середніх молекул у крові, що пов'язано з активацією процесів білкового катаболізму та інтенсифікацією активності лактаатдегідрогенази [15].

Tomita H., Vavter M.P., Walsh D.M. та співавтори (2004) досліджували вплив агональних станів, зокрема коми та гіпоксії, на збереженість рибонуклеїнової кислоти (РНК) у посмертних зразках головного мозку. Вчені дійшли висновку, що агональні фактори суттєво порушують цілісність РНК і значно впливають на профілі генної експресії, виявлені за допомогою мікрочіпів, тоді як вік, стать і посмертні умови мають менш виражений вплив. Для оцінки ступеня збереженості РНК автори запропонували використовувати середній індекс кореляції, що ґрунтується на подібності профілів мікроматриць. Аналіз результатів засвідчив, що ключову роль відіграє зниження варіабельності, пов'язане з агональними факторами, а також підтвердив наявність відмінностей у рівнях експресії мРНК між психіатричними пацієнтами та контрольною

групою [1-4, 15, 21, 22, 40, 44, 45, 47, 59, 61, 75, 76, 78, 80, 86, 87, 101, 102, 119, 129-131, 134, 141, 148, 149, 153, 160].

Ряд зарубіжних авторів досліджували різноманітні аспекти судово-медичної патології, спрямовані на вивчення механізмів смерті, зокрема при травматичних і раптових летальних випадках. Дослідники наголошують, що агональні та посмертні зміни створюють значну варіабельність і непередбачуваність під час судово-медичних аналізів, що не властиво для судової біохімії та токсикології. У зв'язку з цим оцінювати результати біохімічних посмертних досліджень доцільно лише за умови серійного відбору матеріалу та дотримання стандартизованих процедур. Саме тому біохімічні методи мають бути уніфікованими, спрямованими на забезпечення точності кількісного аналізу, статистичної достовірності результатів і застосування різних біомаркерів. На думку дослідників, основною метою використання методів постмортальної біохімії є підтримка морфологічних доказів шляхом своєрідної «візуалізації» функціональних змін в організмі [1-4, 15, 21, 22, 40, 44, 45, 47, 59, 61, 75, 76, 78, 80, 86, 87, 101, 102, 119, 129-131, 134, 141, 148, 149, 153, 160].

Нині опубліковано значну кількість наукових робіт, присвячених біохімічним методам дослідження причин смерті. Згідно з окремими дослідженнями, біохімічні показники, отримані під час аутопсії, демонструють значну варіабельність, що зумовлено низкою чинників – зокрема причиною смерті, розвитком ускладнень, наявністю фонових захворювань, тривалістю агонального періоду та вираженістю посмертних змін [1-4, 15, 21, 22, 40, 44, 45, 47, 59, 61, 75, 76, 78, 80, 86, 87, 101, 102, 119, 129-131, 134, 141, 148, 149, 153, 160].

Maeda H., Zhu B.L., Ishikawa T., Quan L. та Michiue T. (2009) провели молекулярно-біологічний аналіз мРНК біологічних компонентів у тканинах посмертного матеріалу з використанням методу RT-PCR [15]. Дослідники зазначили, що цей підхід має значний потенціал для вивчення патофізіологічних механізмів смерті. Враховуючи переваги застосування постмортальної біохімії та молекулярної біології у дослідженні системних функціональних змін, які супроводжують процес вмрання, автори запропонували проводити комплексний аналіз патологічних і біохімічних показників як складову частину лабораторних досліджень – із залученням морфологічних, токсикологічних, мікробіологічних, біохімічних і молекулярно-біологічних методів, а також засобів діагностичної візуалізації [15]. Науковці також рекомендували включати ці процедури до програми «повного розтину» в межах системи управління ризиками. Водночас вони відзначили, що ефективність використання таких методів значною мірою залежить від концепції проведення судово-медичного розтину, тому наголошують на необхідності створення бази даних щодо посмертних змін. Pittner S., Monticelli F.C., Pfisterer A. та ін. (2016) досліджували методи, за допомогою яких можна визначити посмертний інтервал (post-mortem interval (PMI)). Результати досліджень показали, що температурний метод, який ґрунтується на зниженні внутрішньої температури тіла від 37°C корисний лише на ранній посмертній фазі (-0-36 год.) [15]. Тому, науковцями було запропоновано електрофорез у поліакриламідному гелі додецилсульфату натрію (SDS -PAGE), Вестерн-блот і казеїнову зимографію, щоб проаналізувати часовий перебіг деградації вибраних білків і активності кальпаїну в двоголовому м'язі стегна свині до 240 годин після смерті (hpm) [15]. Аналіз результатів їх досліджень показує, що титин, небулін, десмін, серцевий тропонін T і SERCA1 розщеплюються регулярним і передбачуваним способом у всіх досліджених зразках. Аналогічно, нативні смуги кальпаїну 1 і кальпаїну 2 згодом розпадаються на дві смуги. Тому, авторами було зроблено висновки, що м'язові білки та ферменти є перспективними субстратами для майбутніх технологій визначення посмертного інтервалу на молекулярному рівні [1-4, 15, 21, 22, 40, 44, 45, 47, 59, 61, 75, 76, 78, 80, 86, 87, 101, 102, 119, 129-131, 134, 141, 148, 149, 153, 160].

Ueland M., Collins S., Maestrini L. та ін. (2021) посмертний інтервал (PMI) визначали за допомогою таких методів, як судово-ентомологічна (судово-медична) патологія.

Інтервал дослідження складав до 72-120 годин після смерті. Біомаркерами РМІ для м'яких тканин даного дослідження стали ліпіди, синтезовані із тканин людини, що розкладалися. Зразки тканини були зібрані у двох донорів-людей (n=2), одного замороженого та одного свіжого, поміщених до Австралійського центру тафономічних експериментальних досліджень після 69 днів розміщення. Ці зразки були проаналізовані за допомогою газової хроматографії в поєднанні з тандемною мас-спектрометрією (ГХ-МС/МС), що продемонструвало статистично значущі відмінності для більшості аналітів жирних кислот і додатково підкреслило добре відому стабільність стеринових сполук у часі. Результати досліджень показали, що між свіжим і замороженим донором спостерігаються певні відмінності. Так, свіжий донор демонстрував більш чіткі стадії розкладання. Хімічні відмінності між донорами були більш виразними в жирних кислотах, аніж у стеринах. Профілі жирних кислот з плінном часу були додатково досліджені, і виявилося, що цільові аналіти, що містять насичені жирні кислоти (стеаринова кислота та пальмітинова кислота) та ненасичені жирні кислоти (олеїнова кислота та лінолева кислота), які мають особливе значення через їхній потенціал як індикаторів РМІ.

За патологічних станів, зокрема при механічній травмі, в організмі людини відбуваються специфічні молекулярні зміни, що формують системну відповідь на стресовий фактор і виникають раніше, ніж стають помітними морфологічні зміни в тканинах та органах. Тому застосування біохімічних методів дослідження суттєво розширює діагностичні можливості судово-медичної практики [15].

Ondruschka V., Schuch S., Pohlner D., Franke H. та Dreßler J. (2018) вивчали запальну відповідь, що виникає після смертельної черепно-мозкової травми (ЧМТ), оскільки, за їхніми даними, вона запускає часово-залежні каскади реакцій гострої фази. У ході дослідження під час судово-медичних розтинів було відібрано зразки цереброспінальної рідини (ліквору) та сироватки крові від 95 дорослих осіб із посмертним інтервалом до шести діб. Усі випадки розподілили на дві групи: летальні ЧМТ (n=46) із різним періодом виживання та контрольну групу осіб без ЧМТ, підібраних за віком і статтю (n=49) [15].

Об'єктом аналізу були концентрації таких біомаркерів: інтерлейкін-6 (IL-6), феритин, розчинний рецептор фактора некрозу пухлини I типу, С-реактивний білок і лактатдегідрогеназа (ЛДГ). Визначення показників здійснювали імунологічними методами з подальшим застосуванням стандартизованих статистичних тестів для порівняння причин смерті й тривалості життя постраждалих від ЧМТ [15]. За результатами роботи рівні IL-6, феритину та ЛДГ у цереброспінальній рідині після ЧМТ були достовірно вищими, ніж у контрольній групі (p<0,001) [15]. У сироватці крові статистично значущими виявилися лише зміни концентрації IL-6 (p<0,05). Показники феритину в лікворі та сироватці дозволили диференціювати ранню та відстрочену смерть після травми (p<0,05). Автори також відзначили наявність часткових кореляцій між рівнями маркерів у двох середовищах, що зростали зі збільшенням тривалості виживання, а також помірний зв'язок із посмертним інтервалом, імовірно зумовлений гемолізом. При цьому вік і стать померлих не впливали на показники в жодному з біологічних середовищ [15].

Дослідники зазначили, що феритин та інтерлейкін-6 (IL-6) мають перспективу стати надійними постмортальними біомаркерами, здатними відобразити характер ушкоджень і тривалість виживання при травматичних смертях. На їхню думку, впровадження цих маркерів у судово-медичну практику є перспективним напрямом розвитку діагностики, оскільки такі методи відзначаються швидкістю виконання та низькою вартістю [15]. Pelinka L., Toegel E., Mauritz W. та Redl H. (2003) досліджували концентрацію білка S100B у сироватці крові як маркер ушкодження головного мозку при черепно-мозкових травмах (ЧМТ) – як із поєднаними травмами, так і без них. У дослідження було включено 55 пацієнтів із тяжкими ушкодженнями (показник тяжкості травми [ISS] ≥ 24) та комою ([GCS] ≤ 8), яких класифіковано за результатами рентгенографії, комп'ютерної томографії, ультразвукової діагностики й неврологічного обстеження як осіб із ізольованою ЧМТ (n=23), ЧМТ у поєднанні з політравмою (n=23) або політравмою без ЧМТ (n=9) [15]. Рівень

S100B визначали одразу після травми та щоденно протягом 21 доби. Встановлено, що концентрація протеїну зростала як у тих, хто вижив, так і у пацієнтів, які померли. Проте в осіб, що вижили, рівень S100B нормалізувався або знижувався до помірно підвищених значень протягом перших 48 годин після травми. У загиблих із ізольованою ЧМТ рівень S100B або зростав, або знижувався з подальшим повторним підвищенням через 48 годин після первинного піку. При цьому локалізація, ступінь і тяжкість ЧМТ не впливали на динаміку показника [15]. За результатами аналізу площі під кривою (AUC), S100B показав високу точність прогнозування летальності протягом 24, 48 і 72 годин після травми, найвищу – після 84 годин [15]. Чутливість і специфічність були вищими при ізольованій ЧМТ (AUC 0,802-0,971), ніж при поєднаній травмі (AUC 0,693-0,783). Таким чином, автори дійшли висновку, що білок S100B може бути ефективним маркером ушкодження головного мозку при ЧМТ без політравми у перші 24 години після травми, проте його діагностична цінність знижується після цього часу при поєднаних ушкодженнях. Однак, більшість досліджень було направлено на прояви місцевої реакції організму на травму та дослідження динаміки морфологічних змін, а також змін вмісту фізіологічно-активних речовин, на які спираються вже не одне десятиріччя. Проте, різні аспекти прояву системної реакції організму на механічну травму розроблені лише фрагментарно [15].

Сьогодні дедалі більше уваги приділяється науковим дослідженням стресових реакцій організму при смертельних травмах, що має важливе значення для удосконалення судово-медичної експертної практики [1-6, 10, 15, 11, 23, 27-29, 31-33, 36-39, 41, 42, 65, 99, 103, 154, 158].

Є наукові праці, присвячені значенню нейроендокринної системи при гострій травмі, яка супроводжується розвитком стресу та загального адаптаційного синдрому [41, 73, 74, 139, 146]. Доведено підвищення вмісту катехоламінів в периферійній крові при травмах у порівнянні з ненасильницькою смертю.

Варто зауважити, що пандемія нової коронавірусної інфекції COVID-19, також внесла свої корективи у диференційну діагностику між гострим респіраторним дистрес-синдромом при травмі та при COVID-19 [160, 161].

Gordon J.S., Drazner M.H., Gordon J.S. та ін. (2021) досліджуючи тяжкий гострий респіраторний синдром викликаний SARS-CoV-2 виявили у своїх пацієнтів гострий серцево-судинний синдром COVID-19 (ACovCS). Автори поставили собі за мету визначити біомаркери, які продемонструють ураження серця при ACovCS та встановити зв'язок із цитокінами (CRS). Результати дослідження показали, що у пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19, часто спостерігались серцеві ураження та підвищення рівнів серцевих тропонінів та натрійуретичних пептидів (BNP). Біомаркери корелювали з тяжкістю захворювання та підвищенням смертності. Також, було встановлено, що такі цитокіни як IL-6, завжди були підвищеними у пацієнтів з ACovCS. Тому, автори зробили припущення, що дослідженні ними біомаркери серцевого стресу та травми при COVID -19 можуть використовуватися для стратифікації ризику в майбутньому.

Kamel S., Raynor A., Zozor S., Lacape G., Brunel V. та ін. (2021) визначили, що механізми, за допомогою яких SARS-CoV-2 може викликати ушкодження міокарда, включають прямий вплив вірусу на клітини серця та непрямий вплив через клінічні наслідки Covid-19.

Авторами зроблено припущення, що кардіоміоцити, експресуючи рецептори ангіотензинперетворюючого ферменту-2 (ACE-2), полегшують проникнення вірусу в клітину, тому це може пояснити виникнення міокардиту, функціональних змін у міокарді та інфаркту міокарда. Ушкодження міокарда також може бути наслідком системного запалення або коагулопатії внаслідок ускладненого Covid-19. Також, науковці зазначають, що існування серцево-кишкової системи зі зміною метаболізму триптофану в тонкій кишці призводить спочатку до коліту, а потім до системного запалення, що також пояснює механізм ушкодження міокарда. Науковці помітили, що морфологічні та метаболічні порушення серця під час Covid-19 пов'язані з підвищеними концентраціями таких

біомаркерів серцевої крові як тропоніни та натрійуретичні пептиди. Визначення цих біомаркерів, на думку авторів, стало корисним для діагностики, прогнозу та стратифікації ризику. За результатами їх досліджень, виявлено, що близько 20% інфікованих пацієнтів, госпіталізованих до лікарні, мали підвищений рівень тропоніну або BNP. Автори дійшли висновків, що серцеві зміни, які є вторинними наслідками прямого зараження серцевих клітин SA RS-CoV-2 або клінічних наслідків Covid-19, пов'язані із підвищеним рівнем серцевих біомаркерів у крові, вимірювання яких має вирішальне значення для прийняття клінічних рішень.

Інші наукові дослідження виявили, що основним морфологічним субстратом ураження легень є дифузне альвеолярне ураження із залученням у патологічний процес судинного руслу легень. Так, при COVID-19 патологія судин легень проявляється ушкодженням ендотелію, ендотеліт та васкуліт з тромбозами судин різного калібру, а також тромбемболією легеневої артерії та інфарктом легень. Такі патологічні зміни призводять до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому. Схожа картина спостерігається і при тяжких травмах, що супроводжуються шокowymi станами з розвитком «шокової легені».

Однак, на відміну від травми, при COVID-19 спостерігається й ураження судинного руслу [17, 89, 122].

Calvo-Fernández A., Izquierdo A., Subirana I., Farré N., Vila J. та ін. (2021) визначали кореляцію високочутливого кардіоспецифічного тропоніну T (hs-cTnT) та N-кінцевого натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у хворих на COVID 19. Було проведено дослідження 872 послідовних пацієнтів із підтвердженням COVID-19 з лютого по квітень 2020 року. У 651 пацієнта був взятий аналіз на тропонін T (hs-TnT), у 506 пацієнтів – на NT-proBNP. Результати дослідження показали, що ураження серця hs-TnT спостерігалось у 34,6% пацієнтів з COVID-19. Смертність була вищою у пацієнтів із серцевою травмою, аніж у пацієнтів із несерцевою травмою (39,1% проти 9,1%). Рівні hs-TnT і NT-proBNP були незалежними предикторами смерті (HR, 2,18; 95% ДІ, 1,23-3,83 і 1,87 (95% ДІ, 1,05-3,36) і лише смертності (HR, 2,91; 95% ДІ, 1,211-7,04 і 5,47; 95% ДІ, 2,10-14,26 відповідно). За даними дослідження, автори зробили висновки, що ушкодження міокарда, виявлене під час госпіталізації, було поширеним явищем у пацієнтів із COVID-19, про що підтверджують і показники hs-TnT та NT-proBNP.

Також, варто сказати, що основну роль в адаптації організму при травматичних ушкодженнях людини відіграють надниркові залози, адже у відповідь на стрес чи ушкодження гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система організму намагається стабілізувати показники гомеостазу.

Реакцію організму у відповідь на дію стресового чинника формує вісь гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози. Центральна частина головного мозку виділяє гормон кортикотропін, який надходить в гіпофіз, де викликає викид гормону адренкортикотропіну. Цей гормон, потрапляючи у кров'яне русло, змушує кору надниркових залоз синтезувати гормони стресу, серед яких і кортизол. Кортизол збільшує надходження речовин, які необхідні для реагування на стрес. Однак, якщо рівень кортизолу залишається високим тривалий час, то починається пригнічення захисної системи організму [1, 2, 8, 9, 56, 72, 90, 99, 100, 109, 117, 136-139, 159].

Деякі дослідники (Ергард Н.М., 2019) вважають доцільним використовувати аналіз морфологічної відповіді надниркових залоз для встановлення танатологічних чинників у випадках як насильницької, так і ненасильницької смерті [21, 169].

Найінформативнішими морфометричними параметрами надниркових залоз, при порівнюванні груп померлих насильницькою смертю від різних причин, є стрессорний вплив і реакція надниркових залоз, що реєструється, в першу чергу, в клубочковій зоні коркової речовини.

Необхідно також зауважити, що важливу роль у стресовій реакції відіграє і адренкортикотропний гормон (АКТГ), який починає виділятися передньою долею

гіпофізу ще до виділення адреналіну та норадреналіну. Однак наразі відсутні наукові дослідження, присвячені вивченню впливу змін рівня адренкортикотропного гормону на площу ділянок ліпідизації та деліпідизації кори надниркових залоз у трупів осіб, які загинули від механічної травми безпосередньо після її отримання, через короткий проміжок часу (у межах кількох десятків хвилин) або протягом 1-2 годин [15].

Зміни відбуваються і у крові, як системна реакція на механічну травму. Так, було доведено, що при стресорному подразнику в системі крові спостерігається лімфопенія, еозінопенія, нейтрофілоз, відбуваються і зміни в кістковому мозку у вигляді зменшення гранулоцитів і збільшення лімфоцитів [14, 26, 30, 35, 51, 81, 82, 116, 160].

Деякі наукові дослідження довели, що при гострій крововтраті або при травматичному шоці, які виникають в організмі людини, внаслідок механічної травми, спостерігається значне зменшення часу рекальцифікації і тромбінового часу, а також зменшення часу згортання крові, однак, спостерігається і збільшенні кількості тромбоцитів, підвищення толерантності плазми до гепарину та активація фібринолізу. Тобто, про такі зміни в крові як гіперкоагуляція та гіперфібриноліз можуть бути верифікаційними ознаками стресової реакції, за умов відсутності захворювань крові [14, 49, 58, 60, 83, 91, 95-97, 121, 135, 142-145, 160].

Варто сказати, що підсилення синтезу глюкокортикоїдів із катехоламінами при механічній травмі також впливає на зміну кількості Т і В – лімфоцитів у бік їх зниження.

Тому можна говорити і про пригнічення функції імунної системи під час такого стресорного чинника. Значний вплив на організм здійснює і інтерлейкін-1 (ІЛ-1), який продукують макрофаги, моноцити та ендотеліоцити у відповідь на стресорний чинник. ІЛ-1, потрапивши в ЦНС, через гематоенцефалічний бар'єр, починає впливати на кортикотропний релізінг-фактор паравентрікулярних ядрах гіпоталамуса, підвищуючи його секрецію. Підвищення секреції кортикотропного релізінг-фактору призводить до підвищення секреції АКТГ в гіпофізі, який, в свою чергу, призводить до підвищеного виділення глюкокортикоїдних гормонів корою надниркових залоз [24, 26, 34, 43, 50-53, 57, 62-64, 66, 79, 85, 107, 110, 112-116, 124, 132, 140, 147, 150, 160].

Глюкокортикоїдні гормони починають гальмувати секрецію ІЛ-1 імунокомпетентними клітинами, внаслідок чого знижується сила імунної відповіді. Таким чином, має місце прояв впливу механізму негативного зворотного зв'язку [24, 26, 34, 43, 50-53, 57, 62-64, 66, 79, 85, 107, 110, 112-116, 124, 132, 140, 147, 150, 160].

Необхідно зауважити, що розробка методів визначення давності настання смерті в ранньому постмортальному періоді знаходиться в тісному зв'язку із вивченням стійкості тканин до гіпоксії, особливо внаслідок травми. Гіпоксія в тканинах головного мозку та серці призводить до збільшення локального синтезу катехоламінів в результаті стимуляції адренергічних симпатичних нервів, що проявляється катехоламіновими ураженнями різних відділів міокарда. Крім того, адреналін здатен активувати процеси вільного окислення. Також адреналін у високих концентраціях здатен інактивувати глутатіон, активувати фосфоліпази та підсилити синтез простагландинів [1-4, 21, 94, 126, 151].

Також у системній реакції організму на стресовий чинник активну участь приймають і цитомедіни. Цитомедіни – це пептидні сполуки невеликої молекулярної маси, які представлені нейрогормонами, нейромодуляторами, імуномодуляторами, релізінг-факторами, монокінами, факторами росту тощо. Вплив їх на організм різний і залежить від виду стресового фактору, який на них впливає. Так, при експериментальному дослідженні тварин, які тривалий час плавали у воді, кількісний вміст цитомединів зменшувався в таких органах як печінка, нирки та надниркові залози, однак їх рівень не змінювався в головному мозку та товстому кишківнику. Крім того, цимедіни у групі експериментальних тварин дещо підвищували фагоцитарну активність лейкоцитів. Однак, при тривалому впливі стресу цитомедіни втрачають здатність підвищувати фагоцитарну активність лейкоцитів [24, 26, 34, 43, 50-53, 57, 62-64, 66, 79, 85, 107, 110, 112-116, 124, 132, 140, 147, 150].

Деякі дослідники вивчали кислотно-екстраговані фракції гістаміну та серотоніну,

вільні форми гепарину й амінокислот, а також простагландини F2 і E2 та концентрації хімічних елементів – цинку, магнію, кальцію і літію. Встановлене підвищення рівня цих фізіологічно активних сполук у ділянках шкіри, що зазнали механічного впливу, дало змогу розробити нові діагностичні критерії для визначення не лише зажиттєвості, але й давності утворення ушкоджень при механічних травмах шкірного покриву [160, 161, 169].

Отже, актуальність та практична значимість судово-медичної діагностики давності заподіяння механічної травми, необхідність розробки нових діагностичних критеріїв для визначення системної реакції організму на механічну травму і обумовило необхідність глибокого та всебічного дослідження даного питання.

1.4.1. Функціональне значення адренокортикотропного гормону (АКТГ/АСТН) в системному перебігу травматичного процесу

За даними ВООЗ понад 5 млн. осіб щороку помирають внаслідок травм, що становить 9% від усіх смертей у світі. Найпоширенішими причинами смерті серед травм займала дорожньо-транспортна пригода, падіння, вогнепальні поранення (WHO, 2014).

У багатьох розвинених країнах смертність внаслідок травм під час дорожньо-транспортної пригоди вдалось зменшити завдяки заходам для підвищення безпеки транспортних засобів та покращенню медичної допомоги (Sise et al., 2014; ВООЗ, 2014).

Однак, смертність внаслідок падіння продовжує зростати, частково ця тенденція пов'язана із старінням населення (Alberdi et al., 2014; Sise et al., 2014). У осіб похилого віку травматичні ушкодження внаслідок падіння виникають частіше через вікові зміни рухливості, рівноваги та зору, які ускладнюються медикаментозною терапією. Тому особи літнього віку можуть отримати більш значні травми внаслідок падіння навіть із низькою енергією (Ang et al., 2017; Serling, O'Connor, Bonadies, 2001). Механізмом травми під час падіння є вертикальне уповільнення, а тип і тяжкість отриманих травм залежить від висоти падіння, анатомічної ділянки удару, поверхні удару та віку особи (Lapostolle et al., 2005).

Так, під час проведення наукових досліджень, деякими авторами було визначено, що при падінні з висоти понад три метра одна із чотирьох осіб матиме травму хребта або внутрішньочерепну травму (Demetriades et al., 2005; Velmahos et al., 2006). Падіння з незначної висоти (на рівні землі) у осіб похилого віку, які приймають антикоагулянти, може призвести до значних внутрішньочерепних крововиливів та перелому стегна (Spaniolas et al., 2010; Ang, 2017).

За даними багатьох дослідників, більшість проникаючих травм виникає внаслідок дії вогнепальної зброї (пістолети, гвинтівки, рушниці тощо). Під час бойових дій, які наразі відбуваються в Україні, проникаючі травми були і наслідками поранень осколками.

Кінетична енергія від кулі призводить до стиснення, розриву, розтягуванню та зрізу тканин (Breez et al., 2017). Оскільки кінетична енергія снаряду пропорційна квадрату швидкості, кулі, випущеної із високошвидкісної зброї (військова гвинтівка), то такі ушкодження мають більш руйнівний характер, аніж від дії кулі, випущеної із низькошвидкісної зброї (деякі види пістолетів). Однак, лише кінетична енергія кулі, що входить, мінус кінетична енергія під час виходу з тканини призводить до руйнування тканин (Breez et al., 2017).

Більшість зарубіжних науковців розглядають травматичний процес як перебіг хвороби із наявністю певних закономірностей впливу травми на організм, які можна передбачити на основі механізму травми. Так, автори вважають, поглинання кінетичної енергії є основним фактором, який спричиняє ушкодження тканин у разі травматичних ушкоджень [14, 49, 58, 60, 83, 91, 95-97, 121, 135, 142-145].

Отже, за цією теорією, кінетична енергія чи то у формі транспортного засобу чи то кулі, що рухаються мають поглинатися. Тому швидкість, з якою відбувається зіткнення кулі або транспортного засобу мають більший вплив на тяжкість травматичного ушкодження, ніж розмір самого об'єкта [14, 49, 58, 60, 83, 91, 95-97, 121, 135, 142-145].

У зарубіжних наукових колах часто використовують таке визначення як «золотий період», який починається від моменту отримання травми. Так, наприклад, за даними деяких науковців, «золотий період» у особи із проникаючою травмою тулуба триває не більше кількох хвилин, а при закритій травмі може тривати понад годину [14, 34, 35]. Різна тривалість «золотого періоду» обумовлена проявами різних стадій шоку (компенсована, декомпенсована та незворотна стадія шоку) спровокованого розвитком стресової реакції, яка виникає внаслідок отримання механічних травм [14, 34, 35, 49, 58, 60, 83, 91, 95-97, 121, 135, 142-145].

Варто також зауважити, що важливу роль у розвитку стресової реакції на механічну травму відіграє адренкортикотропний гормон (надалі – АКТГ), який починає виділятися передньою долею гіпофізу ще до виділення адреналіну та норадреналіну.

У гіпофізі людини за добу може синтезуватися від 5 до 25 мкг АКТГ, за умов відсутності стресу. Однак, при стресі утворення цього пептиду збільшується. Так, під час стрес-реакції, яка виникає на механічну травму, відбувається збільшення секреції АКТГ-РГ і вихід АКТГ, а вже потім у корі надниркових залоз починається збільшений синтез кортизолу.

Утворення АКТГ регулюється відповідними гіпоталамічними гормонами та контролюється за системою зворотнього зв'язку концентрацією самого АКТГ у крові та рівнем кортизолу [5, 31, 36-38].

Але, варто сказати, що при стресі секреція АКТГ стимулюється всупереч відносно високій концентрації його й кортизолу в крові. Це, ймовірно, обумовлено зниженням чутливості центральних нейронів до дії зазначених регуляторів [5, 31, 36-38].

При виникненні стресових ситуацій гіпоталамус через аденогіпофіз (РГ-АКТГ) одночасно починає стимулювати утворення та вихід гормонів як мозкової, так і кіркової речовини надниркових залоз – глюкокортикоїдів (кортизолу, кортикостерону, кортизону, 11-дегідрокортикостерону, 11-дезоксикортизону), які допомагають мобілізувати внутрішні фактори опірності організму (наприклад, впливають на імунні процеси тощо). В першу чергу, в крові швидко підвищуються показники кортизолу, причому рівень 17-кортикостероїдів негативно корелює з віком потерпілих [5, 31, 36-38].

Деякими науковцями доведено, що бурхливість розвитку стресової реакції організму на механічну травму призводить до зниження функціональних можливостей ендокринних органів, особливо надниркових залоз. Порушення функціонування ендокринного органу під час розвитку травматичної хвороби призведе до зменшення кількості АКТГ та глюкокортикоїдів, але навіть у випадках настання смерті в наднирковій залозі залишаються невикористаними функціональні можливості [5, 31, 36-38].

Науковцями встановлено кореляційних зв'язок між ступенем ушкодження та тяжкістю стану хворого за зміною рівнів АКТГ у плазмі крові, вмістом 11-оксикортикостероїдів, а також, кортизолу та кортизону в сечі. Ці показники можуть досягнути нормального рівня на 7-10 добу після травмування в разі виживання хворого, або ж можуть залишатись підвищеними у разі пролонгації травматичної хвороби. Проте, деякі науковці стверджують, що емоційний стрес внаслідок механічної травми впливає на рівень кортизолу, зменшуючи його вміст в крові та сечі [1-5, 31, 36-38, 117].

Крім того, результати деяких наукових досліджень свідчать про те, що антидіуретичний гормон разом із кортиколіберином стимулює секрецію АКТГ, коли потрапляє до ворітної системи гіпофізу, після того, як його було виділено із закінчень аксонів у ділянці серединного узвишшя [117].

Враховуючи те, що черепно-мозкова травма (надалі – ЧМТ) є частою причиною смерті внаслідок різних видів механічних травм, то за рядом проведених наукових досліджень різних країн світу, було виявлено певні коливання рівня АКТГ та кортизолу в плазмі крові, рівні яких корелювали з тяжкістю черепно-мозкової травми. Причина таких коливань обумовлена набряком головного мозку, який розвивається внаслідок ЧМТ. Так, у разі набряку головного мозку об'єм крові та спинномозкової рідини зменшуються,

компенсуючи таким чином внутрішньочерепний тиск, що зростає. Чим вище піднімається внутрішньочерепний тиск, тим менша кількість крові проходить через мозкову тканину, призводячи до вторинного ушкодження мозку. Внаслідок таких патологічних процесів у тканині головного мозку відбуваються і ослаблення центральної регуляції ендокринних залоз, в тому числі і надниркових [35, 75, 96].

У наш час усе більшої актуальності набувають наукові дослідження (Ергард Н.М., Біляков А.М., 2023), присвячені стресовим реакціям організму при смертельних травмах, що має важливе значення для розвитку судово-медичної експертної практики. Ряд радянських дослідників не лише здійснили ретроспективну оцінку нервово-емоційного стану людини у випадках смерті від механічних ушкоджень, але й, за результатами своїх робіт, надали рекомендації щодо доцільності дослідження під час судово-медичного розтину залоз гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи разом з органами імуногенезу у випадках раптової смерті осіб молодого віку, коли є дані про виражений стресовий вплив [8-12, 15, 33, 42].

Із розвитком нових різноманітних лабораторних методів з'явилися і нові наукові праці, присвячені дослідженню біохімічних показників, особливо імунної відповіді на травму, гормонального гомеостазу та метаболізму тканин [1-161].

Катехоламіни (адреналін, норадреналін, дофамін), як основні біохімічні маркери стресу, відіграють важливу роль у розвитку шоквої реакції організму у відповідь на травматичний вплив. Їх дослідження проводилися не лише в клінічній, а й у судово-медичній практиці (Ергард Н.М., Біляков А.М., 2023). Водночас аналіз наукових даних свідчить про наявність суперечливих результатів: тривалий час вважалося, що підвищення концентрації катехоламінів у сироватці крові вказує на короткий агональний період, тоді як при його подовженні їх рівень знижується [15, 31, 37, 38, 73].

Досліджуючи центральну нервову систему було виявлено, що розподіл катехоламінів в ній є нерівномірним. Так, в гіпоталамусі та в довгастому мозку переважає кількість норадреналіну. Хоча, за фізіологічних умов, в головному мозку також утворюється та накопичується і адреналін. Locus coeruleus є ключовою ділянкою в корі, що активує ГГНС вісь при стресі [31, 37, 38].

Досліджуючи симпатичні нерви, деякими науковцями було виявлено, що синтез та збереження катехоламінів відбувається в термінальних варикозних потовщеннях за виключенням 1% катехоламінів, які синтезуються в тілі нейрону. Однак, цей процес відбувається за умов наявності кисню та АТФ. Синтезовані катехоламіни виявляли вже у везикулах та цитоплазмі нейрону. Також, було встановлено, що під впливом дефіциту АТФ та ацидозу, внаслідок стимуляції нервового імпульсу виникала деполаризація мембрани нерву або хромафінної клітини, яка призводила до виділення катехоламінів [31, 37, 38].

Виділені катехоламіни у різних співвідношеннях потрапляють в синапс, міжклітинний простір чи в кров'яне русло [31, 37, 38]. Адреналін може транспортуватися в крові у зв'язаній формі із білками або ж із її форменими елементами, такими як: еритроцити, тромбоцити, що одночасно є і місіями його депонування [31, 37, 38]. Норадреналін, який в основному синтезується локально, одразу потрапляє на рецептор післясинаптичної мембрани ефектора, або ж може вийти у міжклітинний простір та у кров [31, 37, 38].

Важливе значення мають і α_1 -, α_2 - та β_1 -, β_2 -адренорецептори. Так, α_2 - та β_2 -адренорецептори, які знаходяться на пресинаптичних мембранах, мають регулюючий вплив на процеси виділення катехоламінів шляхом зворотнього зв'язку. В результаті дії на α_1 -, α_2 - та β_1 -, β_2 -адренорецептори клітин ефektorів, виникає вплив, який залежить від органу, де вони розташовані та на дію катехоламіну [31, 37, 38]. Наприклад, норадреналін забезпечує звуження практично всіх відділів судинного русла, а адреналін призводить до розширення судин скелетних м'язів та зниження загального периферичного опору [31, 37, 38]. Також, норадреналін та адреналін впливаючи на рецептори серця, спричинюють позитивний ізотропний ефект (підвищення хвилинного об'єму крові) та хронотропний ефект (збільшення частоти серцевих скорочень) [31, 37, 38].

Катехоламіни мають і інший вплив, наприклад, на переміщення іонів різних хімічних елементів через клітинні мембрани, можуть посилювати білковий обмін, активацію глікогенолізу, є антагоністами медіаторів запалення (гістаміну та серотоніну), що полягає в відновленні мікроциркуляції при запальному процесі. Варто також зауважити і про цитотоксичний ефект впливу катехоламінів на тканину міокарда [1-4, 31, 37, 38].

Внаслідок стресової реакції організму було виявлено 3 стадії обміну катехоламінів.

Перша пов'язана із звільненням норадреналіну з нервових закінчень в гіпоталамусі та інших відділів центральної нервової системи, а також спостерігались і процеси активації в мозковому шарі надниркових залоз. Однак, підвищення вмісту адреналіну в крові відбувалось і без зниження його рівня в самій наднирковій залозі. Для другої стадії була характерна стійка тривала активація, при якій збільшувався вміст адреналіну у крові на фоні поступового зниження його рівня в мозковому шарі надниркових залоз. На третій стадії відбувалось виснаження функцій, які проявлялись зниженням вмісту катехоламінів у надниркових залозах. Крім того, зменшувалась і кількість ліпідів в корі надниркових залоз, причому деліпідація мала як осередковий, так і фокальний характер [31, 37, 38].

Існує багато наукових праць, пов'язаних із дослідженням вмісту адреналіну та норадреналіну в крові трупів. Так, при смерті внаслідок природних причин (у випадках серцевої недостатності) вміст адреналіну був значно нижчим, аніж в результаті смерті від дії травматичного фактору (у випадках травми, утоплення, задушення) [1-4]. Однак, вміст норадреналіну майже не змінювався. При судово-медичному дослідженні вмісту катехоламінів в крові, взятої із порожнини серця та у лікворі виявили, що їх кількісний вміст залежить від тривалості вмирання: миттєва смерть, швидка смерть, агональна смерть [1-4]. Порівняльний аналіз вмісту адреналіну і норадреналіну у крові та лікворі здорових добровольців з їх вмістом у крові та лікворі трупів виявив прямо пропорційну залежить від тривалості вмирання. Так, вміст адреналіну в лікворі понад 20 нг/мл свідчив, що смерть супроводжувалася тривалою агонією [1-4].

Wilke N. (2007), досліджуючи співвідношення адреналіну до норадреналіну в серцевій крові, крові зі стегової вени, лікворі, сечі та скловидному тілі, не виявив суттєвих відмінностей між випадками раптової та агональної смерті [15]. Водночас інші дослідники встановили значно вищі концентрації адреналіну та норадреналіну в серцевій крові при травмах і асфіксії, а також підвищення рівня адреналіну при отруєннях; навпаки, при гіпотермії їх показники були нижчими [15]. При утопленні, загибелі внаслідок пожежі, гострій серцевій смерті та цереброваскулярній патології спостерігались проміжні значення концентрацій адреналіну та норадреналіну. Підвищення рівня дофаміну спостерігалось у випадках травм, гіпертермії та інтоксикацій. Таким чином, рівень катехоламінів у крові може відображати ступінь фізіологічної стресової відповіді організму в агональному періоді [15].

Tania Hervet та співавтори (2016), досліджуючи концентрації катехоламінів і їхніх О-метильованих метаболітів у сечі та скловидному тілі, отриманих від осіб, які померли від серцевих захворювань (кардіальна група, поділена на три підгрупи відповідно до причини смерті), а також у контрольних випадках смерті несерцевого генезу (дві підгрупи залежно від тривалості агонального періоду), встановили відсутність суттєвих відмінностей між підгрупами [15]. Абсолютні значення, виміряні як у сечі, так і у скловидному тілі, не продемонстрували статистично значущих розбіжностей у межах жодної з кардіальних підгруп. Аналогічно, у контрольній групі не виявлено істотних коливань концентрацій аналізованих показників залежно від тривалості агонії [15].

Hervet T. та співавтори (2016) встановили, що концентрації катехоламінів і їхніх О-метильованих метаболітів у сечі були значно підвищеними у випадках смерті, пов'язаної з гіпотермією [15]. Водночас аналіз скловидного тіла не виявив статистично достовірних відмінностей між цією групою та контрольними випадками [15]. Подібні результати отримали Rousseau G. зі співавторами (2018), які зазначили, що при тривалому процесі вмирання внаслідок гіпотермії дослідження катехоламінів і їхніх О-метильованих

метаболітів доцільніше проводити в сечі, оскільки показники в крові можуть бути суперечливими, а обмін речовин у скелетному тілі є обмеженим [15].

Італійські дослідники D'Ovidio C., Bonelli M., Rosato E., Savini F. та Carnevale A. (2020), досліджуючи біоматеріал від 10 осіб, загиблих унаслідок сходження лавини, встановили, що рівень катехоламінів у сечі трупів корелює з проявами гіпотермії [15].

Hirvonen і Huttunen (1996) провели дослідження співвідношення адреналіну до норадреналіну в крові, відібраній із порожнини серця та стегнової вени. Отримані результати засвідчили, що цей коефіцієнт зростає зі збільшенням часу, який минув після смерті, що свідчить про часову залежність показника. Автори припустили, що така динаміка може бути зумовлена посмертною дифузією та перерозподілом крові у трупі [15].

Hendric J. (2001), досліджуючи концентрації адреналіну, норадреналіну та дофаміну в крові, відібраній із серця, стегнової вени, а також у лікворі та сечі померлих осіб, загибелі яких настала через кілька хвилин або годин після травматичного ушкодження, механічної асфіксії чи проведення серцево-легеневої реанімації, виявив суттєві коливання показників.

Отримані результати не дозволили однозначно інтерпретувати зміни рівнів катехоламінів як критерій для встановлення причини смерті [15].

Біляков А.М. (2012) провів дослідження щодо визначення кількісного вмісту кортизолу та його попередника прегненолону в осіб, смерть яких настала внаслідок дії смертельного травматичного фактора в ранньому антемортальному періоді: безпосередньо після травми, через короткий проміжок часу (від кількох хвилин до десятків хвилин) або протягом 1-2 годин [1-4, 15]. Учений встановив, що активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у відповідь на смертельну травму спричиняє підвищення синтезу кортизолу вже через кілька хвилин після впливу травмуючого фактора, і цей процес зберігається щонайменше протягом двох годин. Кількісний вміст кортизолу в тканині надниркових залоз змінюється залежно від тривалості перебігу смертельної механічної травми, що дозволяє використовувати цей показник як діагностичний критерій для визначення тривалості вмирання людини в ранньому антемортальному періоді [1-4, 15].

Zhu та інші (2007) виявили, що вміст дофаміну, адреналіну та норадреналіну в крові, взятої із передсердь та стегнової вени, був вищим при смертельному травмуванні, аніж при раптовій смерті. Дослідники висловили припущення, що коливання рівнів гормонів пов'язані зі ступенем стресової реакції організму, який, у свою чергу, залежить від інтенсивності страждань у момент настання смерті [15].

Takeichi та співавтори (1984) у своїх дослідженнях встановили, що концентрація обох катехоламінів у крові трупів була значно вищою у випадках короткого агонального періоду порівняно з тривалим перебігом агонії [15].

Що ж стосується надниркових андрогенів, то вони секретуються у відповідь на дію АКТГ. Існують певні ендокринологічні напрями наукових досліджень, пов'язані із виявленням надмірної секреції АКТГ, внаслідок пухлин гіпофіза, ектопічного АКТГ-синдрому та ендогенного синдрому Кушинга [31, 37, 38]. Однак, ці дослідження не розкривають питань щодо визначення тривалості постмортального періоду з метою застосування їх у судово-медичній практиці.

Отже, незважаючи на різноманітність наукових робіт, направлених на дослідження тривалості антемортального періоду за змінами вмісту різних гормонів, в тому числі, тих, що безпосередньо приймають участь у стресовій реакції, немає наукових праць, які б досліджували вплив зміни адренокортикотропного гормону у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу, за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин), в межах 1-2 годин.

1.4.2. Функціональне значення прокальцитоніну (ПКТ/РСТ) в системному перебігу травматичного процесу

Збільшення кількості і тяжкості травм, зумовило наукову спільноту ввести нове поняття «травматична хвороба». Травматична хвороба являє собою патологічний процес, що має поступовий розвиток при тяжких ушкодженнях. В основі травматичної хвороби лежать процеси порушення гомеостазу та адаптаційних процесів (як місцевих, так і загальних) [35].

Часто у медичній практиці спостерігається травматична хвороба у формі політрави, для якої характерні порушення життєвоважливих функцій, які відрізняються в залежності від періодів розвитку політрави [35].

Для травматичного шоку, який розвивається у гострий період, характерні розлади гемодинаміки, обміну речовин та дихання. Розглядаючи адаптаційний механізм при політраві, деякими науковцями (Калінкін О.Г., 1990; Золотухин С.Є., 2000; Єльський В.М., 2003; Калінкін О.Г., Курапов Є.П. та ін., 2006; Бобак К.М., Киретів В.В. та ін., 2017) було виявлено, що у разі виникнення крововтрати під впливом катехоламінів відбувається збудження α -рецепторів і в периферичних кровоносних судин, які спазмують ці судини, а стимулювання β -рецепторів серця призводить до збільшення сили серцевих скорочень. Також, відбуваються не лише нейроендокринні реакції з активацією симпатоадреналової системи, але й порушення мікроциркуляції, водно-електролітного балансу, клітинного та гуморального імунітету, спостерігається блокада ретикулоендотеліальної системи, інгібіція хемотаксису макрофагів із зниженням їх фагоцитарної активності та викид гуморальних факторів, ініціюючих синдром системної відповіді на запалення (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) [31, 37, 38].

Для періоду відносної стабілізації життєвоважливих функцій, за даними деяких наукових робіт (Калінкін О.Г., 2013; Каменева Є.А., 2010; Бобак К.М., Киретів В.В. та ін., 2017) характерним є прояв, так званого, «імунотоксикозу» SIRS. В цьому періоді продовжується активація гіпоталамо-гіпофізарно-адренергічної системи, наростає перфузійний дефіцит, відбуваються порушення в системі згортання крові, прогресує тканьова гіпоксія та наростає медіаторно-цитокіновий шторм (Wanner G.A., Keel M., Steckholzer U. et. al., 2000; Калінкін О.Г., 2013; Бобак К.М., Киретів В.В. та ін., 2017). Для компенсації порушень гемодинаміки та інших функцій організму відбувається стимуляція процесів глікогенезу та глюконеогенезу з метою мобілізації енергії для підтримання імунних, запальних та регенеративних реакцій [31, 37, 38]. Внаслідок цього продовжує збільшуватись синтез ліпопротеїнів переважно низької щільності, які в сукупності із жировими краплями (у разі ушкодження кісткового мозку) стають субстратами для формування жирових емболів (Калінкін О.Г., Курапов Є.П. та ін., 2006; Гридасова О.І., Калінкін О.Г., Курапов Є.П., Полторацька Є.Г., 2003). Тривалість цього періоду, за даними деяких авторів (Регада М.С., 2004; Бобак К.М., Киретів В.В. та ін., 2017), становить від 12 до 48 годин. Далі настає період максимальної ймовірності розвитку ускладнень тривалістю від 3 до 10 діб. Найчастішими ускладненнями в цей період є респіраторний дистрес-синдром, синдром дисемінованого внутрішньо-судинного згортання, набряк головного мозку, пневмонія, генералізовані інфекційні ускладнення та синдром поліорганної недостатності. Розвиток вказаних станів обумовлений системною реакцією організму на такий сильний подразник як травма. Однак, з розвитком поліорганної недостатності розвивається й сепсис [48, 67, 69, 92, 98, 105].

Багато наукових робіт, серед травматологів, було присвячено диференційній діагностиці синдрому системної відповіді на запалення (SIRS) неінфекційного генезу та сепсису у тяжкохворих пацієнтів (Chan Yi-Ling, Tseng Ching-Ping, 2004). Авторами було акцентовано увагу на доцільності дослідження рівня прокальцитоніну в крові для встановлення своєчасного диференційного діагнозу між тяжким SIRS бактеріального та небактеріального генезу. Аналіз показав підвищення його рівня при системній запальній

реакції, політравам, розвитку септичних ускладнень [48, 67, 69, 92, 98, 105].

Прокальцитонін (ПКТ/РСТ) – це поліпептид, який є неактивним попередником гормону кальцитоніну та виробляється під час запалення. Прокальцитонін утворюється із вихідної білкової молекули шляхом протеолізу, а потім вже з нього утворюється кальцитонін.

Кальцитонін являє собою пептидний гормон, який синтезується парафолікулярними С-клітинами щитоподібної залози, а також у невеликій кількості може синтезуватись, наприклад, в легенях, кишківнику та печінці [16, 68, 70, 71, 77, 88, 93, 106, 120, 125, 133, 152, 155, 156, 161].

За даними багатьох наукових досліджень, основними індукторами синтезу прокальцитоніну є ендотоксини (ЛПС) та прозапальні цитокіни IL-6 та TNF-альфа [16, 68, 70, 71, 77, 88, 93, 106, 120, 125, 133, 152, 155, 156, 161].

Деякими науковцями було виявлено, що збільшення прокальцитоніну спостерігається після пікового підвищення рівня цитокінів (Whang K.T., Vath S.D., Becker K.L. et. al., 2000; Dehne M.G., Sablotzki A., Hoffman A. et. al., 2002; Forsberg J.A., Elster E.A., Amdersen R.C. et. al., 2008).

Такий механізм збільшення прокальцитоніну, за даними багатьох науковців, обумовлений запальним процесом, етіологією якого є бактеріальна та грибова інфекції [16, 68, 70, 71, 77, 88, 93, 106, 120, 125, 133, 152, 155, 156, 161].

Так, наприклад, наукові роботи Angus D.C. та Wax R.S. (2001) присвячені епідеміології сепсису. Автори вважають, що досягнення кращого розуміння того, чи знижується рівень смертності від сепсису, ускладнюється відсутністю єдиного визначення самого поняття «сепсис». Різноманітність факторів ризику несприятливого результату при сепсисі, які включають ступінь фізіологічного розладу, дисфункцію органів, локалізацію інфекції та мікробіологічну етіологію, змусили науковців дослідити, чи можуть маркери запального каскаду бути більш специфічними для сепсису, більш точними для прогнозування ризику або більш корисними для прогнозування відповіді на терапію. Результати досліджень показали, що епідеміологія сепсису змінюється, через такі значні зміни в мікробіологічній етіології як пневмонія та гострі стани хронічного бронхіту.

Meisner M. (2002) у своїй науковій роботі акцентував увагу на тому, що індукція білка прокальцитоніна відбувається під час інфекції та запалення. Тому, його широко використовують у клінічній практиці. Автор зробив припущення про те, що прокальцитонін виконує певні біологічні функції, а гормональне походження зрілого білка та функції його пропептидів, пов'язані із запаленням. Тому, деякі дослідники, за даними науковця, припускають, що прокальцитонін необхідно називати «гормокином», хоча його біологічні функції потрібно вивчити більш детально.

Також прокальцитонін може вироблятись і за межами щитоподібної залози, наприклад, в печінці, адипоцитах, в м'язах. За деякими науковими даними при наявності інфекцій, рівень прокальцитоніну в крові збільшується, однак концентрація кальцитоніну не змінюється. В даному випадку має місце циркуляція в крові позаклітинного прокальцитоніну, який за своєю будовою, на відміну від внутрішньоклітинного прокальцитоніну, вкорочений на два амінокислотних залишка, що відповідає ділянці молекули від 2-го до 116-го амінокислотних залишків [16, 68, 70, 71, 77, 88, 93, 106, 120, 125, 133, 152, 155, 156, 161].

Виявлено, що в мононуклеарних клітинах периферійної крові людини бактеріальні ліпополісахариди та прозапальні цитокіни IL-1b, IL-2, IL-6, TNF-альфа стимулюють синтез мРНК, яка кодує прокальцитонін [16, 68, 70, 71, 77, 88, 93, 106, 120, 125, 133, 152, 155, 156].

Широким колом науковців з різних країн були проведені наукові дослідження, пов'язані із порівнянням рівня С-реактивного білка (СРБ/CRP) при гострому запальному процесі із рівнем прокальцитоніну за тих же умов [16, 68, 70, 71, 77, 88, 93, 106, 120, 125, 133, 152, 155, 156, 161].

Так, наприклад, Jeandrot A., Richard J.L., Combes C. та ін. (2008) вивчали С-

реактивний білок, орозумукоїд, гаптоглобін і прокальцитонін як запальні біомаркери при інфекції діабетичних виразок стопи. Було проведено дослідження 93 пацієнтів з цукровим діабетом, які мали епізод виразки стопи і не отримували антибіотики протягом 6 місяців, що передували дослідженню. Виразки класифікували як інфіковані та неінфіковані згідно з класифікацією Американського товариства інфекційних захворювань та Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи. Пацієнти з діабетом без виразки (n=102) стали контрольною групою. Результати дослідження показали, що СРБ був найбільш інформативним для диференціації виразок 1 ступеня від 2 ступеня (чутливість 0,727, специфічність 1,000, позитивне прогностичне значення 1,000, негативне прогностичне значення 0,793) з оптимальним пороговим значенням 17 мг/л. Найбільш релевантною комбінацією, отриманою в результаті логістичної регресії, була асоціація СРБ і прокальцитоніну (AUC 0,947), що призвело до значно ефективнішого визначення ступенів виразки за результатами статистичного порівняння. Тому, автори дійшли висновку, що СРБ і прокальцитонін можна використовувати як біомаркери для визначення інфікованих і неінфікованих виразок стопи в підгрупах пацієнтів з діабетом, щоб допомогти забезпечити відповідний розподіл антибіотикотерапії.

Kordek A., Halasa M. та Podraza W. (2008) перевіряли модель поєднання рівнів прокальцитоніну (PCT) і С-реактивного білка (CRP) у пуповинній крові з метою прогнозування раннього початку неонатальної інфекції. Концентрацію PCT і CRP вимірювали в пуповинній крові новонароджених з інфекцією (група А, n=46) і порівнювали з неінфікованими новонародженими (група В, n=240). Результати дослідження показали, що між обома групами спостерігалася високозначуща (p<0,000001) різниця в концентраціях PCT і CRP. Порогова точка для PCT у пуповинній крові становила 1,22 нг/мл (чутливість % (SE%) 80,43, специфічність % (SP%) 71,67, позитивне прогностичне значення % (PPV%) 35,24, негативне прогностичне значення % (NPV%) 95,03) та 1,0 мг/л для CRP (SE% 73,91, SP% 77,92, PPV% 39,08, NPV% 93,97). Загалом у модель було включено сім змінних (концентрації PCT і CRP у пуповинній крові, токоліз, стан харчування новонародженого, шкала за шкалою Апгар, співвідношення нейтрофілів і кількість еритроцитів у венозній крові новонароджених), які показали найвищий показник чутливості (91,3%; 95% ДІ: 83-99) і специфічність (90%; 95% ДІ: 86-94) для виявлення раннього початку неонатальної інфекції. Відношення ймовірності для моделі було високим і становило 9,13, з PPV% 63,64 (95% ДІ: 52-75), NPV% 98,18 (95% ДІ: 96-100) і розрахованою площею під кривою 0,973.

Автори дійшли висновку, що діагностична модель, яка заснована на семи клінічних і лабораторних параметрах, з використанням вимірювань концентрації PCT і CRP у пуповинній крові, може бути корисною для прогнозування раннього початку неонатальної інфекції.

Smedemark S.A., Aabenhus R., Llor C., Fournaise A., Olsen O., Jorgensen K.J. Smedemark S.A. та ін. (2022) досліджували С-реактивний білок як біомаркер запалення, який зможе ідентифікувати реакцію гострої фази на ушкодження тканин незалежно від її етіології (інфекція, травма, запалення) та, який можна буде використовувати як сурогатний маркер інфекції. Автори провели 13 випробувань, із них дванадцять досліджень (загалом 10 218 учасників, 2335 з яких були дітьми) оцінювали тест на С-реактивний білок на місці надання медичної допомоги, а одне дослідження (317 дорослих учасників) оцінювало тест на прокальцитонін на місці надання медичної допомоги. Результати їх досліджень показали, що призначення антибіотиків відповідно до тестів на С-реактивний білок, не зменшило кількість учасників, які одужали протягом семи або 28 днів спостереження (567 учасників одужали протягом семи днів спостереження на 1000 учасників у контрольній групі проти 584 учасників одужали протягом семи днів спостереження на 1000 учасників у групі втручання) одужання протягом семи днів спостереження: ОР 1,03, 95% ДІ від 0,96 до 1,12; I² = 0%, а одужання протягом 28 днів після спостереження: ОР 1,02, 95% ДІ від 0,79 до 1,32; I² = 0%.

Автори дійшли висновків, що використання тестів на С-реактивний білок на місці

лікування не впливає на швидкість одужання та не збільшує смертність протягом 28 днів спостереження.

O. Mimos, J.F. Benoist, A.R. Edouard та ін. (1998) у своїх дослідженнях показали, що збільшення рівня прокальцитоніну від 1,0 нг/мл свідчили про приєднання інфекції, однак збільшення рівня С-реактивного білка вище 10 мг/л свідчило про гострий запальний процес, але не завжди пов'язаний із наявністю інфекції.

Fujita M.Q., Zhu B.L., Ishida K., Quan L., Oritami S. та Maeda H. (2002) досліджували рівні С-реактивного білка (СРБ) для скринінгу захворювань, зокрема кетоацидозу та сепсису, діагностика яких ускладнена за звичайних умов. Визначення концентрації СРБ проводили до здійснення судово-медичного розтину, що зробило метод простим і маловитратним у практиці судово-медичної експертизи [15]. Усього було проаналізовано 408 випадків судово-медичних розтинів, серед яких 216 стосувалися гострої смерті та 192 – негострої, із посмертним інтервалом менше 48 годин. Концентрація С-реактивного білка варіювала від 0,03 до 66,13 мг/дл при медіані 0,28 мг/дл. Згідно з отриманими даними, у 362 випадках травматичної смерті рівень СРБ був підвищеним у тих випадках, де за життя спостерігався тривалий агональний період або важке інфекційне ускладнення. Водночас рівень СРБ не залежав від віку, статі, тривалості посмертного проміжку чи наявності цирозу печінки [15]. Майже в усіх випадках раптової смерті (15 з 16) рівень СРБ залишався низьким (<0,5 мг/дл) [15]. Особи, які загинули протягом перших шести годин, мали достовірно нижчі значення СРБ порівняно з тими, у кого агональний період був тривалішим, що узгоджується з клінічними та експериментальними спостереженнями [15]. При природній смерті концентрація СРБ відображала відповідні патологічні процеси [15]. Автори дійшли висновку, що зміни рівня С-реактивного білка при травмі свідчать про зажиттєву реакцію організму, тому цей показник може бути використаний як інформативний судово-медичний діагностичний маркер [15].

Astrup B.S. та Thomsen J.L. (2007) проводили визначення рівня С-реактивного білка (СРБ) у крові та тканині печінки. Оскільки під час судово-медичних розтинів нерідко спостерігається дефіцит або відсутність достатньої кількості крові для аналізу, дослідники запропонували метод визначення СРБ у зразках печінкової тканини. У межах роботи було досліджено 50 послідовних випадків розтину, проведено оцінку методики, підтверджено її відтворюваність та проаналізовано результати. У трьох випадках тестування було неможливим, проте у решті (n=47) зразки цільної крові, сироватки та печінки були проаналізовані [15]. Результати показали, що у 57% випадків (n=25) рівень СРБ у сироватці перевищував 10 мг/л. Концентрації СРБ у сироватці були вищими, ніж у цільній крові чи печінці. Було також встановлено, що рівні СРБ у сироватці та цільній крові залишаються стабільними понад один місяць після смерті, що робить можливим їх зберігання для подальшого аналізу [15]. Підвищення рівня СРБ у тканині печінки фіксувалося протягом першого тижня після смерті, однак надалі через початок гнильних змін дослідження припинили. Важливо, що рівень СРБ не залежав від тривалості посмертного інтервалу [15].

Дослідники зробили висновок, що показники СРБ у печінковій тканині добре корелюють із результатами, отриманими в плазмі, тому визначення С-реактивного білка у печінці може бути ефективною постмортальною альтернативою у випадках, коли зразки крові недоступні [15].

Uhlen-Hansen L. (2001) у своєму дослідженні порівняв рівень С-реактивного білка (СРБ) у крові до та після смерті. У ході аутопсії 26 пацієнтів, які мали підвищені за життя показники СРБ (14-536 мг/л), проводили забір крові зі стегнових судин для подальшого аналізу. Отримані посмертні показники порівнювали з результатами, отриманими протягом останніх 24 годин до смерті. З'ясовано, що після смерті концентрація СРБ у середньому була на 35% нижчою порівняно із зажиттєвими значеннями [15]. Було також встановлено, що протягом шести діб після смерті часовий інтервал між настанням смерті та заборою крові не впливав на рівень СРБ. У зразках крові осіб, які загинули внаслідок нещасних випадків і не мали хронічних захворювань, не виявлено підвищення СРБ, що свідчить про

низьку ймовірність хибнопозитивних результатів. Дослідження також продемонструвало, що заморожену кров можна використовувати для визначення СРБ за умови застосування імунометричних методів, адаптованих для цільної крові [15]. Автор дійшов висновку, що концентрація С-реактивного білка у посмертній крові може бути показником наявності тривалого запального процесу перед смертю та стати цінним інструментом у патологоанатомічних і судово-медичних дослідженнях, особливо у випадках осіб, які не перебували під медичним наглядом [15].

Іншими дослідниками було порівняно рівні СРБ та ПКТ при травмах. Результати досліджень показали, що відбувалось раннє підвищення рівня ПКТ (транзиторний підйом) одразу після отримання травми, однак збільшення рівня СРБ відбувалось не одразу.

Науковці дійшли висновку, що раннє транзиторне підвищення ПКТ в крові спостерігається після тяжких травм і не пов'язаний з інфекціями, проте кількість рівня ПКТ змінюється в залежності від тяжкості ушкоджень м'яких тканин та втрати рідини в організмі людини [16, 68, 70, 71, 77, 88, 93, 106, 120, 125, 133, 152, 155, 156, 161].

G.A. Wanner, M. Keel та ін. (2000) у своїх наукових роботах показали, що рівень ПКТ збільшується до свого піку між першою та третьою добою після механічної травми. За результатами досліджень виявили, що у пацієнтів, які не мали ускладнень на 1 добу після травми рівень ПКТ склав $1,1 \pm 0,2$ нг/мл, а пацієнтів із сепсисом рівень ПКТ на першу добу після травми склав $6,9 \pm 2,5$ нг/мл. Тому автори дійшли висновків, що рівень ПКТ може бути показником посттравматичних ускладнень.

Важливі дослідження були проведені іншим широким колом науковців щодо використання тесту на прокальцитонін як маркеру розвитку інфекційних ускладнень у постраждалих із політравмою, адже підвищення рівня вказує на можливий розвиток інфекційних ускладнень у ранньому госпітальному періоді [16, 68, 70, 71, 77, 88, 93, 106, 120, 125, 133, 152, 155, 156, 161].

Отже, враховуючи те, що для важких травм характерний розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому чи «шокової легені», а прокальцитонін синтезується також і в нейроендокринних клітинах легень під впливом прозапальних стимуляторів, то його можна використовувати як маркер ранньої діагностики системної запальної реакції такої як: шок нез'ясованого генезу або травма [16, 68, 70, 71, 77, 88, 93, 106, 120, 125, 133, 152, 155, 156, 161].

Згідно з результатами низки досліджень (Slade E., Tamber P.S., Vincent J.L., 2003; Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S. та ін., 2003; Sexton P.M., Christopoulos G., Christopoulos A. та ін., 2008; Angus D.C., Wax R.S., 2001; Russwurms S., Wiederhold W., Oberhoffer M. та ін., 1999; Nylan E.S., Whang K.T., Steinwald P.M. та ін., 1998; Steinwald P.M., Whang K.T., Becker K.L. та ін., 1999; Wagner K.E., Vath S.D., Snider R.H. та ін., 2002), підвищення рівня прокальцитоніну у крові може спостерігатися в гострий період травматичного процесу навіть за відсутності інфекційного вогнища [15].

Проводилися також дослідження, спрямовані на визначення рівнів секреторного імуноглобуліну А та прокальцитоніну в осіб у гострий період травматичного процесу. За результатами встановлено, що у цей період концентрація секреторного імуноглобуліну А залишається стабільною, тоді як рівень прокальцитоніну помітно зростає. На підставі отриманих даних автори зробили висновок, що підвищений рівень прокальцитоніну при незмінних показниках секреторного імуноглобуліну А свідчить про збереження адаптаційних можливостей організму, включно з місцевими механізмами імунного захисту.

У випадку ж одночасного підвищення рівнів секреторного імуноглобуліну А та прокальцитоніну можна припускати розвиток бактеріальної транслокації, за якої інфекція проникає через респіраторний або шлунково-кишковий тракт [15, 16, 68, 70, 71, 77, 88, 93, 106, 120, 125, 133, 152, 155, 156, 161].

Важливе значення мають наукові дослідження прокальцитоніну і у військовій медицині (Butler Jr., Hagmann J., Butler E.G., 1996; Butler Jr., Blackburn L.H., 2012; Eastridge B.J., Mabry R.L., Segiun P. et al., 2012; Kotwal R.S., Montgomery H.R., Kotwal B.M. et al.,

2011; Bansal Y.S., Kumar S., Rao M.G., 2015; Guneoy O., Yesil O., Ozturk T.C., Cebik S.E., 2011; Gungor E.S., Sen S., Uzunlar O., Danisman N., 2006).

Актуальність визначення рівнів прокальцитоніну у військовій медицині зумовлена тим, що вибухові та вогнепальні травми супроводжуються обширними ушкодженнями з втратою м'язової й кісткової тканини, ушкодженням судин і нервів, а також високим ризиком інфікування ран (Рой Л. Елсон, Кайі Г. Ган, Кемпел Джон Е., 2003; 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; Forsberg J.A., Elster E.A., Andersen R.C. та ін., 2008) [15].

Подібне дослідження було проведено і американськими науковцями. Вони проаналізували зразки сироватки крові та ранового ексудату, отримані з проникаючих поранень кінцівок, у яких визначали концентрації 22 цитокінів і хемокінів, зокрема прокальцитоніну. Результати показали, що при рівні прокальцитоніну в ексудаті менше 220 нг/мл відзначалася позитивна динаміка загоєння ран [15, 68, 70, 71, 77, 88, 93, 106, 120, 125, 133, 152, 155, 156, 161].

Попри наявність численних наукових досліджень, присвячених вивченню прокальцитоніну, наразі відсутні роботи, що аналізують зміни його рівня в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала внаслідок механічної травми безпосередньо після отримання ушкодження, за мінімальної тривалості агонального періоду – у межах кількох десятків хвилин або протягом 1-2 годин [15].

Тому, дослідження прокальцитоніну в сироватці крові у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми з різною тривалістю вмирання і до тер є доцільним та актуальним для встановлення давності її заподіяння та застосування результатів цих досліджень в судово-медичній практиці.

1.4.3 . Функціональне значення креатинкінази (СК) та креатинкінази МВ-фракції (СК-МВ) в системному перебігу травматичного процесу

Під час проведення судово-медичної експертизи трупів експерт зобов'язаний надати науково-обґрунтовані відповіді на поставлені запитання. Проте традиційні морфологічні методи та стандартні лабораторні аналізи не завжди забезпечують достатній обсяг інформації, особливо при встановленні давності механічних ушкоджень у ранньому постмортальному періоді [15]. З огляду на обмежену інформативність класичних підходів, у сучасній судово-медичній практиці все активніше впроваджуються нові біохімічні методи дослідження [15, 19, 104, 111, 118, 123, 128, 157].

Так, деякі наукові дослідження, присвячені змінам молекулярного рівня патологічних станів, які спостерігались до проявів морфологічного порушення в органах, підтверджують доцільність застосування біохімічних методів у судово-медичній експертній практиці. Також, надано рекомендації щодо впровадження у судово-медичну практику біохімічних методів дослідження для підвищення діагностичної цінності, розробки нових методів дослідження біохімічних показників та виявлення впливу причини, давності настання смерті, особливостей танатогенезу, умов зберігання, методів консервації біоматеріалу на результати біохімічних досліджень. Метою впровадження біохімічних досліджень є стандартизація судово-біохімічних технологій для встановлення єдиних норм біохімічних параметрів трупного біоматеріалу [19, 104, 111, 118, 123, 128, 157].

У клінічній практиці з визначення ферментних маркерів найбільш інформативними є: аспаратамінотрансферази, лактатдегідрогенази та її ізоферментів, креатинкінази [498] та її ізоферментів (серцевого (КК-МВ) і мозкового (КК-ВВ)). Серед інших білків найбільше діагностичне значення мають міоглобін, серцеві тропоніни Т [19, 104, 111, 118, 123, 128].

У науковій літературі судові медики детально досліджували зміну концентрації міоглобіну (Mb) в трупній крові. Це зумовлено тим, що міоглобін є інформативним

біомаркером ушкодження міокарда та скелетних м'язів, а його динаміка дозволяє точніше оцінювати характер та час виникнення таких ушкоджень [19, 104, 111, 118, 123, 128, 157].

Також, численні результати наукових досліджень, підтверджують факт підвищення активності ферментів, таких як аспаратамінотрансферази, лактатдегідрогенази, креатинкінази та її серцевої фракції як при ішемічному, так і при травматичному ушкодженні міокарда [19, 104, 111, 118, 123, 128, 157].

Деякими науковцями досліджувались збільшення креатинкінази в кровотоку, пов'язані з ушкодженням клітин м'язової тканини. При цьому, авторами було зроблено висновки, що різна фракція креатинкінази відповідає за ушкодження різних м'язів. Так, збільшення MM-фракції характерно для ушкодження м'язів і в меншій мірі ураження серця, MB-фракції – ушкодження міокарда, BB-фракції – онкологічні захворювання та визначили їх роль в невідкладних станах при кардіологічних захворюваннях [19, 104, 111, 118, 123, 128, 157].

Креатинкіназа (КК/СК) – фермент, який каталізує реакцію переносу фосфорильного залишку з АТФ на креатин та утворенням креатин фосфату та АДФ. Креатинкіназа міститься в мітохондріях та цитоплазмі клітин. Молекула креатинкінази має дві частини та субодиниці, при комбінації яких утворюється три ізофермента: MM (muscle) – м'язевий, BB (brain) – мозковий та MB – гібридний, який знаходиться у серцевому м'язі у великій кількості [19, 104, 111, 118, 123, 128, 157].

Carvajal -Zarrabal O., Hayward -Jones P.M., Nolasco -Hipolito C. та ін. (2017) досліджували такі біомаркери як креатинкіназа СК-MB, міоглобін, тропонін I і тропонін T (сTn-I,T) і лактатдегідрогеназу, використовуючи методи імунологічного аналізу з метою посмертної діагностики раптової серцевої смерті (sudden cardiac death (SCD)) для судово-медичної практики. Порівнювали дві групи: 20 трупів із SCD і 8 контрольних. Статистичну значущість визначали за допомогою процедур дисперсійного аналізу з ретроспективним множинним тестом Тьюкі для порівняння середніх ($p < 0,05$). Випадки SCD показали значно вищі рівні ($p < 0,05$) сTn-T і сTn-I порівняно з контрольною групою. Автори дійшли висновку, що хоч посмертний інтервал складав лише перші 8 годин, а у контрольній групі, в основному, були випадки насильницької смерті, однак, рівень тропоніну в крові може бути корисним для підтвердження діагнозу SCD. На відміну від інших біомаркерів, які проявили себе менш активно.

Зарубіжні дослідники Das Saikat, Chowdhuri Soumeek та Ghosh Ritwik (2019) провели дослідження, спрямоване на виявлення біомаркерів для судово-медичної діагностики раптової серцевої смерті [15]. У своїй роботі вони застосовували як діагностичні маркери серцеві тропоніни, С-реактивний білок, креатинкіназу (СК-MB), лактатдегідрогеназу, міоглобін, фактор некрозу пухлин α та на трийуретичний пептид. За результатами дослідження було встановлено, що найбільш інформативними при раптовій серцевій смерті є серцеві тропоніни, С-реактивний білок і креатинкіназа (СК-MB), тоді як інші маркери продемонстрували нижчу діагностичну значущість [15].

Chen J.H., Inamori -Kawamoto O., Michiue T., Ikeda S., Ishikawa T., Maeda H., Chen J.H. та ін. (2015) запропонували такі міокардіальні біомаркери як серцевий тропонін T і I (сTnT, сTnI) та креатинкіназу MB-фракцію (СК-MB) для дослідження раптової серцевої смерті (SCD). Досліджували дані біомаркери в крові із порожнини серця, із периферійної зовнішньої клубової вени, перикардіальної рідини (pericardial fluid (PCF)) та у цереброспінальній рідині (cerebrospinal fluid (CSF)). Кількість випадків судово-медичних розтинів становило 1923 ($n=1923$). Результати досліджень показали, що серцеві біомаркери залежать від причини смерті та часу посмертного життя. Так, рівні кожного маркера в крові та PCF були вищими при гіпертермії (тепловому ударі), утопленні у ванні та хронічній застійній хворобі серця у випадках посмертного інтервалу (PMI) < 12 год. Через 12 годин після смерті ці маркери також були вищими при смертельному зловживанні наркотиками, спонтанній церебральній/субарахноїдальній кровотечі, ураженнях електричним струмом і легеневої емболії. У випадках смерті внаслідок ішемічної хвороби серця виявили значне

підвищення біомаркерів, на відміну від гострої геморагічної смерті внаслідок травми гострими інструментами, гіпотермії (вплив холоду) і утопленні в морській/ прісній воді під час РМІ <48 годин, де спостерігалось значне зниження рівнів біомаркерів. Ці біомаркери залишалися низькими і при CSF сTnI та СК-МВ. Також не виявили різниці між інфарктом міокарда та іншими причинами смерті, які необхідно диференціювати, включаючи асфіксію, утоплення та смертельний результат у пожежі. Науковці дійшли висновку, що підвищення серцевих біомаркерів не може бути специфічним показником смерті від гострої ішемічної хвороби серця, але вказує на тяжкість ураження міокарда при посмертному дослідженні.

Wang Q., Michiue T., Ishikawa T., Zhu B.L., Maeda H., Wang Q. та ін. (2011) досліджували креатинкіназу-МВ (СК-МВ), серцевий тропонін I (сTnI) і міоглобін (Mb) як біохімічні маркери ураження міокарда та скелетних м'язів. Дослідження включало аналіз цих маркерів у перикардальній (PCF) та спинномозковій рідинах (CSF) у випадках судово-медичних розтинів (n=295, протягом 48 годин). Результати досліджень показали, що ці біомаркери мають незначне посмертне підвищення, залежне від часу, за винятком СК-МВ у CSF, де його зміни рівня залежали від причини смерті. Рівні Mb у PCF і CSF були вищими при смертельній гіпертермії (тепловому ударі) і зловживанні метамфетаміном, а СК-МВ в обох рідинах був вищим лише при зловживанні метамфетаміном. При отруєнні психотропними препаратами СК-МВ, сTnI та Mb були вищими в PCF, але тільки сTnI був підвищений у CSF. При ураження електричним струмом та цереброваскулярних захворюваннях кожен маркер був вищим у PCF, а також відносно високим у CSF. Рівень сTnI PCF був вищим при гострій емболії легеневої артерії без значного підвищення будь-яких інших маркерів, тоді як рівень СК-МВ у спинномозковій рідині був вищим при смерті від гострої тупої черепно-мозкової травми та зловживанні метамфетаміном. У більшості випадків відстроченої смерті від черепно-мозкової травми, гіпотермії (вплив холоду) і пневмонії ці маркери були низькими або проміжними як у PCF, так і в CSF. Однак, випадки раптової серцевої смерті, асфіксії та летального результату від пожежі показали кілька характерних результатів. Авторами зроблено висновки, що комбінований аналіз цих маркерів у посмертних PCF та CSF є корисним для оцінки тяжкості ушкодження міокарда та/або скелетних м'язів у процесах смерті, зокрема для дослідження смертей внаслідок гіпертермії, гіпотермії, ураження електричним струмом та інтоксикації.

Попри наявність численних наукових праць, присвячених вирішенню проблемних питань щодо визначення як давності настання смерті, так і часу заподіяння ушкоджень при механічній травмі, та попри різноманітність підходів, запропонованих дослідниками (Max M. Houck, editor., 2016; Bacha E.A., Mathisen D.J., Grillo H.C., 2018; Newbury A., Dorfman J.D., Lo H.S., 2018; Wrobel T.P., Bhargava R., 2018), наразі недостатньо робіт, що дозволяють підвищити точність визначення давності механічної травми під час судово-медичної експертизи трупів [15].

Варто сказати, що збільшення креатинкінази у крові пов'язано із ушкодженням клітин, де вона міститься. За активністю визначених ізомерів креатинкінази можна зробити припущення щодо ураження певної тканини (серце, м'язів тощо). Отже, при механічній травмі, яка супроводжується ушкодженням клітин м'язової тканини, рівень креатинкінази також може збільшуватись у крові.

Згідно з окремими науковими дослідженнями, підвищення рівня креатинкінази та її МВ-фракції у крові може вказувати на ураження серцевого чи скелетного м'яза, що виникає внаслідок первинного ушкодження цих тканин при ішемічних, запальних, травматичних або дистрофічних процесах [15, 19, 104, 111, 118, 123, 128, 157].

Незважаючи на значну кількість морфофункціональних, біофізичних і біохімічних методів дослідження, зміни кількісних показників креатинкінази та її МВ-фракції залишаються недостатньо вивченими у контексті встановлення давності заподіяння травм [15]. У зв'язку з цим доцільним і актуальним є проведення досліджень рівнів креатинкінази та її МВ-фракції у сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала внаслідок механічної

травми з різною тривалістю агонального періоду, з метою удосконалення методів визначення давності травмування для практичного застосування у судово-медичній експертизі [15].

1.4.4. Функціональне значення N-кінцевого поліпептиду мозкового натрійуретичного гормону (NT-proBNP) в системному перебігу травматичного процесу

Останнім часом дослідження натрійуретичного пептиду (НУП) привертають дедалі більшу увагу кардіологів і біохіміків [18]. Його дія на організм пов'язана зі значним впливом на функціонування ендокринної, серцево-судинної та сечовидільної систем [7, 17, 18, 20, 25, 37, 38, 107, 110, 161].

Передсердний натрійуретичний пептид (ANP) є найбільш дослідженим гормоном серця і являє собою 28-амінокислотний пептид, до складу якого входить кілька амінокислот. В процесі наукових досліджень виявлено, що він синтезується в секреторних кардіоміоцитах правого передсердя. Крім нього, було виявлено подібні за структурою BNP та CNP.

Атріопептиди мають паракринний та телекринний вплив. У міокардіальних волокнах виявлені системи їх біосинтезу, а на мембрані наявні рецептори до них трьох типів – А, В, С. Однак, крім міокардіальних клітин, ці пептиди синтезуються і в ендотелії кровоносних судин, нирках, легенях, надниркових залозах та центральній нервовій системі [7, 17, 18, 20, 25, 37, 38, 107, 110, 161].

Тому, натрійуретичні пептиди являють собою циркулюючі гормони серцевого та мозкового походження (ANP, BNP, CNP), які відіграють важливу роль у підтримці судинного тонуусу через регулюючий вплив внутрішньо-судинного об'єму крові [7, 17, 18, 20, 25, 37, 38, 107, 110].

У 1991 році передсердний (artial) ANP було виявлено у передсерді щурів, а пізніше, у мозковій тканині свиней. Було виявлено також мозкові (brain) BNP та CNP [7, 17, 18, 20, 25, 37, 38, 107, 110].

Подальші наукові дослідження показали, що ANP- і BNP-пептиди синтезуються не лише передсердями, а й лівим шлуночком серця, тоді як CNP-пептид утворюється переважно в центральній нервовій системі [18]. Крім того, встановлено, що BNP-пептид взаємодіє з тими самими периферичними рецепторами, що й ANP-пептид [7, 17, 18, 20, 25, 37, 38, 107, 110].

Інші наукові дослідження свідчать про те, що механізм синтезу ANP і BNP проявляється у такий спосіб: на початковому етапі вони синтезуються як неактивні гормони, однак під впливом відповідних стимулюючих факторів поступають у кров вже у вигляді кільцевих неактивних фрагментів (ANP і BNP) та активного кільцевого фрагменту proBNP.

Розщеплює ANP і BNP фермент неприлизин, який циркулює у крові і продукується нирками та іншими органами. Розщеплюючи ANP і BNP та інші білки, неприлизин звужує судини [7, 17, 18, 20, 25, 37, 38, 107, 110].

Деякі науковці (Морман Д., Хеллер Л., 2000) вважають, що основним стимулом секреції ANP і BNP є напруження стінки передсердя внаслідок підвищеного венозного повернення крові в передсердя. Так, за даними наукових досліджень, було виявлено, що синтез ANP посилюється за рахунок дії посередників ендотелінів, які утворюються в клітинах ендотелію кровоносних судин під час їхнього розтягнення. Також, автори вважають, що стимуляторами синтезу ANP є й інші пресорні речовини такі, як ангіотензин II, вазопресин, глюкокортикоїди та катехоламіни. Секреція ANP і BNP посилюється і внаслідок гіпоксії міокарда та при підвищенні ЧСС. Крім того, ці пептиди пригнічують всмоктування натрію в дистальних ниркових каналцях, призводячи до збільшення діурезу за рахунок екскреції натрію [7, 17, 18, 20, 25, 37, 38, 107, 110].

За даними інших наукових досліджень було становлено зміни вмісту ANP при фізичному навантаженні внаслідок розтягнення передсердь. Однак, період його напіврозпаду становив 3-4 хвилини, тому він не мав широкого клінічного застосування [7, 17, 18, 20, 25, 37, 38, 107, 110].

Також у процесі наукових досліджень, встановлено, що CNP є маркером дисфункції ендотелію. Він також бере активну участь у стимуляції та проліферації кісткової тканини [7, 17, 18, 20, 25, 37, 38, 107, 110].

Деякими авторами розглядався окремо механізм утворення BNP-пептиду, який являє собою 32-амінокислотний поліпептид. Результати наукових досліджень показали, що він синтезується із попередника proBNP в секреторних гранулах кардіоміоцитів лівого шлуночка. Цей процес відбувається під дією специфічної протеази, яка розщеплює proBNP на біологічно інертну молекулу з 76 амінокислот N-термінальний фрагмент (NT-proBNP) та фізіологічно активну частину – BNP [7, 17, 18, 20, 25, 37, 38, 107, 110].

За даними дослідників із різних країн, посилення секреції BNP і proBNP відбувається також у відповідь на розтягнення ділянок міокарда, що виникає при підвищенні діастолічного тиску (Levin E., Gardner D., Samson W., 2000) [18].

Оскільки підвищення секреції BNP і proBNP шлуночками серця пов'язано із підвищенням розтягнення окремих ділянок міокарда, то їх широко застосовують у кардіології для діагностики серцевої недостатності [7, 17, 18, 20, 25, 37, 38, 107, 110].

Також встановлено, що BNP після взаємодії з відповідними рецепторами всередині клітини має вторинного посередника – циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ), який розслаблює судини в непосмугованих м'язах за допомогою своїх протеїнкіназних систем [7, 17, 18, 20, 25, 37, 38, 107, 110].

Андрієвська С.А. (2013) досліджувала рівні NT-proBNP та BNP при хронічній серцевій недостатності. Так, за результатами наукових досліджень було виявлено, що фрагмент NT-proBNP має період напіввиведення 120 хвилин, на відміну від BNP, період напіввиведення якого становить лише 20 хвилин. Також автором встановлено, що концентрація NT-proBNP у здорової людини становить 200 пг/мл, на відміну від BNP, де концентрація його становила всього 25 пг/мл. Було доведено, що, якщо у осіб, віком до 50 років вміст NT-proBNP становив більше 400 пг/мл, то ймовірність розвитку у них серцевої недостатності висока. У осіб, віком 50-70 років вміст NT-proBNP повинен становити більше 900 пг/мл для високої ймовірності розвитку у них серцевої недостатності. У осіб, старших за 75 років вміст NT-proBNP повинен становити більше 1800 пг/мл для високої ймовірності розвитку у них серцевої недостатності. Автором надано рекомендації щодо використання NT-proBNP також і для оцінки тяжкості гострого коронарного синдрому (ГКС). Так, результати досліджень показали, що чим вищий був показник вмісту NT-proBNP в крові, тим вище була загроза летального наслідку через ГКС.

Попри широке застосування NT-proBNP у кардіологічній практиці, окремі американські дослідники вважають, що цей маркер відображає не лише ступінь серцевої недостатності, а й може свідчити про стресову реакцію міокарда на гемодинамічні зміни в організмі (Pelinka L., Toegel E., Mauritz W., Redl H., 2003; Daniels L.B., Maisel A.S., 2007) [18].

Якщо розглядати секрецію NT-proBNP у кардіоміоцитах як відповідь серця на стресовий фактор, зокрема крововтрату, спричинену механічною травмою, то кількісні показники цього пептиду можна розглядати як потенційний маркер для оцінки тривалості антеморального періоду при травмах, що супроводжуються значною крововтратою [18].

Серед наукових робіт в судово-медичній галузі є лише незначна кількість досліджень, пов'язаних із NT-proBNP, який використовували як біомаркер в судовій діагностиці раптової серцевої недостатності (Das Saikat, Chowdhuri Soumeek, Ghosh Ritwik, 2019).

Автори, для післясмертної діагностики раптової серцевої смерті, використовували, як біомаркери, не лише NT-proBNP, але й міоглобін, фактор некрозу пухлин α , серцеві

тропоніни, С-реактивний білок, креатинкіназу (СК-МВ), лактатдегідрогеназу. Результати досліджень показали, що NT-proBNP був менш ефективним біомаркером для діагностики раптової серцевої смерті, на відміну від серцевих тропонінів, С-реактивного білка та креатинкінази (КК-МВ), які стали більш ефективними [18].

Інші судові медики Palmiere C., Tettamanti C., Bonsignore A., De Stefano F., Vanhaebost J., Rousseau G., Scarpelli M.P., Bardy D. та ін. (2018) провели дослідження з використанням біохімічних маркерів NT-proBNP, тропоніну Т і тропоніну І для посмертної діагностики ішемії міокарда. Авторами було зроблено порівняння між передсмертними рівнями цих маркерів у сироватці крові та посмертними рівнями, виміряними в перикардальній рідині та посмертних зразках сироватки, отриманих з різних місць відбору проб (n=16). Рівні цих маркерів також порівнювали у випадках, що характеризуються різними посмертними інтервалами (n=48, що складається з 24 випадків ішемічної хвороби серця та 24 контрольних випадків), а також у випадках із серцево-легеневою реанімацією та без неї (n=22, що складається з 14 випадків), підвищення та 8 випадків наркотичного сп'яніння).

Результати їх досліджень показали, що значення NT-proBNP, тропоніну Т і тропоніну І, визначені в посмертній сироватці крові стегнової кістки (зібраної до 24 годин після смерті), суттєво не відрізняються від показників, вимірених у присмертних зразках сироватки венозної крові (зібрані на верхніх кінцівках). Також виявлено відсутність статистично значущих відмінностей між рівнями досліджених біомаркерів (у посмертній сироватці крові стегнової кістки) у випадках без серцево-легеневої реанімації порівняно з випадками з серцево-легеневою реанімацією (для посмертних інтервалів до 24 годин).

Судово-медичні експерти Tettamanti C., Hervet T., Grabherr S., Palmiere C. та Tettamanti C. та ін. (2016) у своїх наукових дослідженнях вимірювали рівні NT-proBNP, тропоніну Т і тропоніну І в посмертній сироватці крові стегнової кістки у випадках смерті із наявністю ознак сепсису. Метою наукової роботи стала оцінка кореляції можливого підвищення концентрації цих біомаркерів із макроскопічними або мікроскопічними змінами, які свідчили про ушкодження міокарда або серцеву дисфункцію. Було обрано 2 групи: група летальних випадків, пов'язаних із сепсисом та контрольна група. Обидві групи склалися з 16 судово-медичних розтинів. У всіх випадках в обох групах проводили комп'ютерну томографію, розтин, гістологічний, токсикологічний, мікробіологічний та біохімічний аналізи. Рівні прокальцитоніну, С-реактивного білка, NT-proBNP, тропоніну Т і тропоніну І систематично вимірювали в посмертній сироватці стегнової крові. Результати їх досліджень показали, що посмертні рівні NT-proBNP, тропоніну І та тропоніну Т у сироватці крові підвищуються у випадках смерті, пов'язаної із сепсисом за умов відсутності будь-якої відповідної хвороби коронарної артерії, ішемії міокарда або ознак серцевої недостатності. Автори дійшли висновків, що тропоніни та натрійуретичні пептиди можуть стати корисними індикаторами токсичного та запального ураження серця у випадках важкого сепсису та септичного шоку без супутніх основних коронарних синдромів.

Takasu S., Matsumoto S., Kanto Y., Kodama S., Iwadate K. та ін. (2019) провели аналіз біохімічного маркеру NT-proBNP у сечі взятої під час судово-медичного розтину осіб із застійною серцевою недостатністю (elevated in congestive heart failure (CHF)), гострим інфарктом міокарда (acute myocardial infarction (AMI)) та сепсисом. NT-proBNP у сечі вимірювали у 36 випадках гострою серцевою недостатністю (ГСН), 10 із хронічною серцевою недостатністю (ХСН), 19 випадках сепсису, а також у 124 випадках у контрольній групі. В усіх групах посмертний інтервал (postmortem interval (PMI)) становив до 72 годин.

Результати їх досліджень показали, що рівні NT-proBNP збільшувалися у випадках CHF, AMI та сепсису, на відміну від контрольної групи. Гранічні значення для діагностики AMI, ХСН і летальних наслідків, пов'язаних із сепсисом, становили 98 пг/мл (чутливість 55,6% ; специфічність 73,4%), 1050 пг/мл (чутливість 80,0% ; специфічність 94,4%) і 363 пг/мл (чутливість 84,2% ; специфічність відповідно 85,5%). Автори дійшли висновків, що NT-proBNP у сечі має діагностичне значення, особливо у випадках CHF, AMI та сепсису за

умов, коли посмертний інтервал не перевищує 72 години.

Oikonomou E., Paraskevas T. Ta Velissaris D. (2022) досліджували біомаркери, які необхідні для стратифікації ризику пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2. Автори вважають, що коронавірус уражає окрім легень, зокрема і серце. Це пов'язано із прямим ушкодженням міокарда та непрямим імуноасоційованим ефектом під час цитокінового шторму. Науковці, з метою визначення прогностичного значення змін серцевих біомаркерів при інфекції SARS-CoV-2, обрали у ролі біомаркерів тропонін I і T та NT-proBNP.

Результати їх досліджень показали, що тропоніни проявляють менш активно, ніж NT-proBNP. Тому, показники NT-proBNP можна застосовувати як додатковий скринінг у пацієнтів із високим ризиком летального наслідку.

У кардіології існують наукові напрями, присвячені вивченню надмірної секреції NT-proBNP при різних патологіях серця. Проте результати цих досліджень не дають повного уявлення щодо застосування цього показника для визначення тривалості постмортального періоду у судово-медичній практиці. На сьогодні відсутні наукові роботи, що аналізують зміни рівня NT-proBNP у трупів осіб, смерть яких настала внаслідок механічної травми, зокрема у межах раннього антемортального періоду [15].

Отже, доцільним і актуальним є проведення досліджень щодо визначення кількісного вмісту N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у плазмі крові трупів осіб, смерть яких настала внаслідок механічної травми з різною тривалістю агонального періоду. Отримані результати можуть мати практичне значення для встановлення давності заподіяння травми та їх подальшого використання в судово-медичній практиці [15].

Отже, узагальнення літературних даних свідчить, що у відповідь на механічну травму, яка спричиняє смертельне ушкодження, в організмі відбуваються зміни у вмісті ряду біологічно активних речовин, зокрема N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду, адренкортикотропного гормону, креатинкінази, її МВ-фракції та прокальцитоніну. Крім того, на вираженість цих змін впливає тривалість перебігу травматичного процесу, що підтверджено результатами експериментальних і клінічних досліджень [15].

Водночас, з огляду на важливу роль біологічно активних речовин у формуванні системної реакції організму на механічну травму, актуальним і перспективним напрямом є судово-медичне обґрунтування можливості використання цих сполук для визначення давності механічної травми за їх біохімічними змінами, що відбуваються в ранньому антемортальному періоді [15].

Це стало передумовою для проведення комплексного наукового дослідження, пов'язаного із виявленням вказаних біологічно-активних речовин в сироватці та плазмі крові з метою організації поліпшення ефективності судово-медичної діагностики визначення тривалості перебігу травматичного процесу в ранній термін антемортального періоду за кількісними змінами біохімічних та гормональних показників в трупному матеріалі.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика матеріалу

Механічні травми посідають провідне місце серед об'єктів судово-медичного дослідження загиблих. Особливої ваги нині набуває встановлення давності їх утворення. В умовах війни в Україні щодня зростає кількість загиблих, виявляються нові локації масових поховань, сліди катувань та інші прояви злочинних дій окупантів. Це потребує науково-обґрунтованого визначення давності заподіяння механічної травми для підтвердження факту злочину. У зв'язку з цим зберігає актуальність удосконалення методів судово-медичного визначення давності механічної травми, зокрема з урахуванням тривалості агонального періоду та біохімічних показників системної реакції організму.

В системній реакції організму, яка виникає на механічну травму, перше місце займає ЦНС. Саме туди надходить інформація про збільшення рівня гормонів у крові на стресову реакцію внаслідок механічної травми, а ЦНС, в свою чергу, у відповідь на збільшення рівня гормонів, впливає через моноамінові шляхи на специфічні структури гіпоталамусу та на синтез ним ліберинів (РГ). Тому, при підвищенні в крові рівня кортизолу, одразу ж вивільняється АКТГ-РГ, внаслідок чого знижується секреція гіпофізом АКТГ як прояв адаптаційного процесу. Зворотній зв'язок у цій системі регуляції забезпечується й самими гормонами гіпоталамусу (АКТГ-РГ) та аденогіпофіза (АКТГ). В цей процес залучається і гіпофіз. При механічній травмі, яку організм людини сприймає як стресовий фактор, гіпоталамус через аденогіпофіз (РГ-АКТГ) одночасно стимулює не лише утворення, але й вихід гормонів із мозкової та кіркової речовин надниркових залоз. Цей механізм взаємодії симпатичного відділу автономної нервової системи із катехоламінами надниркових залоз і забезпечує єдину симпатоадреналову систему взаємодії [1-161].

Відбуваються і морфологічні зміни в корі надниркових залоз, оскільки всі морфофункціональні зони надниркових залоз залучаються в єдину роботу адаптивної реакції організму. Тому, в залежності від тривалості переживаємості організму, внаслідок отриманої механічної травми, починають збільшуватись зони деліпідизації в корі надниркових залоз. Тривалість реакції на ендокринному рівні є набагато довшою, ніж на нервовому та нейроендокринному рівнях, які безпосередньо приймають участь у формуванні адаптивної реакції організму на механічну травму [1-161].

Варто відзначити доцільність і актуальність проведення досліджень щодо визначення вмісту адренкортикотропного гормону (АКТГ) у плазмі крові трупів осіб, смерть яких настала внаслідок механічної травми з різною тривалістю агонального періоду [15].

Необхідно зауважити, що механічна травма також призводить до централізації кровообігу, перфузійного дефіциту і порушень в системі згортання крові з прогресуванням тканинної гіпоксії. Важливу роль у прогресуванні тканинної гіпоксії відіграє зниження кисневого об'єму крові внаслідок порушення дихальної функції легень, що призводить до дисбалансу між доставкою кисню та рівнем метаболізму в тканинах. Крім того, такі зміни впливають і на головний мозок, які проявляються гіпоксією головного мозку. Доведено, що при розвитку гіпоксії головного мозку відбувається збільшення локального синтезу катехоламінів, внаслідок чого відбуваються катехоламінові ураження різних відділів міокарда. Тому, при стресовій реакції організму на травматичні ушкодження виникають також і нешемічні ураження серця. Враховуючи це, доцільним є дослідження зміни біохімічних показників креатинкінази та креатинкінази МВ-фракції. Доцільність цього дослідження полягає у тому, що виділення креатинкінази при травмі обумовлено зміною артеріального тиску, що призводить до зниження серцевого ритму, який спричиняє певний

гіпоксичний стан у головному мозку. Головний мозок починає виділяти норадреналін, що призводить до формування некрозу серця неішемічного генезу, при цьому в сироватці крові показники креатинкінази починають збільшуватись. Дослідження змін кількісних показників креатинкінази та її МВ-фракції недостатньо досліджувались при встановленні давності заподіяння травми. Таким чином, варто зауважити про доцільність та актуальність дослідження креатинкінази та креатинкінази МВ-фракції в сироватці крові при встановленні давності заподіяння різних видів травм [1-61].

Також, необхідно зауважити, що внаслідок зміни об'єму крові в серці при гострій кровотраті, обумовленої механічною травмою, відбуваються розтягнення окремих ділянок міокарда у відповідь на гемодинамічні зміни в організмі. Деякі американські вчені вважають, що мозковий натрійуретичний пептид BNP, а саме N-кінцевий поліпептид мозкового натрійуретичного гормону (NT-pro BNP), який починає активно виділятися за цих умов, може бути показником стресової реакції серця на такі гемодинамічні зміни в організмі [1-161].

Отже, вивчення кількісного вмісту N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у плазмі крові трупів осіб, смерть яких настала внаслідок механічної травми з різною тривалістю агонального періоду, є доцільним та актуальним для визначення давності заподіяння травми [15].

Поряд із гемодинамічними порушеннями, що виникають при механічній травмі, у потерпілих може розвинути гострий респіраторний дистрес-синдром. У низці досліджень вчені вивчали зміни рівня прокальцитоніну, застосовуючи тест на прокальцитонін (ПКТ/РСТ) як маркер виникнення інфекційних ускладнень у постраждалих із політравмою [15]. Зважаючи на те, що прокальцитонін продукується також нейроендокринними клітинами легень у відповідь на дію прозапальних стимуляторів, його можна розглядати як показник для ранньої діагностики системної запальної реакції, зокрема при шоквих станах або тяжкій травмі [15]. Тому, дослідження змін прокальцитоніну (ПКТ/РСТ) в плазмі крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми з різною тривалістю вмирання є доцільним та актуальним для встановлення давності її заподіяння [15].

В судово-медичній практиці питання тривалості життя людини після отримання нею механічної травми достатньо досліджено відносно випадків, коли тривалість життя після травми становила кілька годин або днів. Однак, коли з моменту травмування спливає незначний проміжок часу, то у судово-медичного експерта виникають певні труднощі, оскільки морфологічні прояви в органах та тканинах ще не встигають набути діагностично значимих змін. Тому, це дослідження направлене на випадки смертельного травмування в ранньому терміні антемортального періоду, який було поділено на три періоди: загиблі безпосередньо після травми, загиблі через короткий проміжок часу (від декількох до десятків хвилин) та загиблі через 1-2 години.

Матеріалом дослідження була кров (сироватка і плазма), яку набирали із порожнини серця, у осіб, які загинули внаслідок різних видів механічної травми та у осіб, які померли внаслідок хронічної (гострої) ішемічної хвороби серця (ХІХС/ГІХС) як групи порівняння.

Загальна кількість досліджених осіб становила 64 трупа осіб чоловічої та жіночої статі, віком в діапазоні від 20 до 72 років, з яких кількість загиблих внаслідок механічної травми – 48 осіб та померлих внаслідок хронічної (гострої) ішемічної хвороби серця (ХІХС/ГІХС) – 16 осіб. Розтини було виконано у бюро судово-медичної експертизи в період з 2021 року по 2023 рік. Судово-медичне дослідження трупів, а також відбір секційного матеріалу та зразків крові здійснювали не пізніше ніж через 72 години після настання смерті. Визначення причини смерті проводили на основі результатів зовнішнього та внутрішнього огляду органів і тканин, а також даних токсикологічного, гістологічного та біохімічного аналізів [14-19].

Збір крові проводили за допомогою вакуумної системи, що забезпечує пряме надходження зразка у пробірку. До складу системи входили: тримач (холдер) «ВОЛЕС» для вакуумних пробірок та стерильні двосторонні голки WEGO для забору крові відповідних

розмірів: 21Gx1" (0,8×25 мм) Eximab, 21Gx11/2" (0,8×38 мм) Eximab, 22Gx1" (0,7×25 мм) Eximab та вакуумні пробірки. Після забору, кров переливали у охолоджену пробірку з ЕДТА (температура 4°C) та проводили центрифугування. Під час судово-медичного розтину визначали наявність алкоголю в крові у всіх групах досліджуваних осіб за результатами судово-токсикологічного дослідження [14-19]. Досліджений матеріал наведено в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Досліджений матеріал

№ з/п	Причина смерті	Кров (сироватка та плазма)					Разом
		АСТН	РСТ	СК-МВ	СК	NTproBNP	
1.	Травматична смерть безпосередньо після травми	16	16	16	16	16	80
2.	Травматична смерть за короткий проміжок часу	16	16	16	16	16	80
3.	Травматична смерть через 1-2 години	16	16	16	16	16	80
4.	Хронічна (гостра) ішемічна хвороба серця (група порівняння)	16	16	16	16	16	80
5.	Разом	64	64	64	64	64	320

Відповідно до даних, наведених в таблиці, при травмі досліджено 240 об'єктів – сироватки та плазми крові.

В групі порівняння, до якої входили випадки гострої та хронічної ішемічної хвороби серця, досліджено відповідно 80 об'єктів.

Отже, загальна кількість об'єктів, які було досліджено для поглибленого вивчення проблеми діагностики тривалості перебігу смертельної механічної травми в ранньому терміні антемортального періоду за рівнем біологічно активних речовин в сироватці та плазмі крові, в цілому склала 320 об'єктів, що представлено вище в таблиці 1.1.

2.2. Методика визначення кількісного вмісту адренкортикотропного гормону (АКТГ/АСТН) в сироватці крові

Під час розтину трупів осіб, смерть яких настала внаслідок різних видів механічної травми, відбір крові здійснювали з порожнини лівого відділу серця. Для цього використовували вакуумну систему, що забезпечувала безпосередній забір крові у пробірку; до її складу входили: тримач (холдер) «ВОЛЕС» для вакуумних пробірок, стерильні двосторонні голки WEGO для забору крові розмірами: 21Gx1" (0,8×25 мм) Eximab, 21Gx11/2" (0,8×38 мм) Eximab, 22Gx1" (0,7×25 мм) Eximab та вакуумні пробірки.

Після забору, кров переливали у охолоджену пробірку з ЕДТА (температура 4°C) та проводили центрифугування [14-19].

Визначення кількісного вмісту адренкортикотропного гормону в сироватці крові здійснювали методом хемілюмінесцентного імуноаналізу з використанням набору реагентів АКТГ/АСТН Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited, (Англія) за методикою виробника на системі IMMULITE/IMMULITE 1000 (LKAC), IMMULITE 2000 (L2KAC) (США) з робочим діапазоном до 1250 пг/мл (278 пмоль/мл), аналітичною чутливістю IMMULITE/IMMULITE 1000 – 9 пг/мл, IMMULITE 2000 – 5 пг/мл (1,1 пмоль/мл) та фактором конверсії – пг/мл×0,222=пмоль/л.

Дослідження проводили кількісним методом у сироватці крові загиблих осіб для визначення біологічно активного АКТГ. В ході аналізу калібратори, контролю та зразки досліджуваної групи осіб одночасно інкубуються з антитілом з ферментною міткою та біотонувальним антитілом в лунках, покритих стрептавідином. Після інкубації мікролунки промиваються для видалення незв'язаних компонентів, далі фермент-зв'язаний компонент з твердою фазою інкубується із субстратом ТМБ (tetramethylbenzidine). Реакція зупиняється за допомогою додавання стоп-розчину на основі кислоти (1N сірчана кислота), внаслідок чого забарвлення вмісту лунок змінюється. Інтенсивність жовтого забарвлення була пропорційною концентрації АКТГ в досліджуваних зразках. Інтенсивність появи забарвлення вимірювали за допомогою спектрометра (рідера) довжиною хвилі 450 нм, а результати порівнювали з калібрувальною кривою і виражали в пг/мл [31].

2.3. Методика визначення кількісного вмісту прокальцитоніну (PCT) в сироватці крові

Під час розтину трупів осіб, смерть яких настала внаслідок різних видів механічної травми, здійснювали відбір крові з порожнини лівого відділу серця. Забір проводили із використанням вакуумної системи, що забезпечувала безпосереднє надходження крові у пробірку. До складу системи входили: тримач (холдер) «ВОЛЕС» для вакуумних пробірок та стерильні двосторонні голки WEGO для забору крові відповідних розмірів : 21Gx1" (0,8x25 мм) Eximab, 21Gx1 1/2" (0,8x38 мм) Eximab, 22Gx1" (0,7x25 мм) Eximab та вакуумні пробірки [14-19].

Визначення кількісного вмісту прокальцитоніну в сироватці крові здійснювали методом фермент-зв'язного флуоресцентного аналізу (EIA) з використанням набору реагентів ELISA Microwells Accu-Bind Monobind Inc. (США) за методикою виробника на системі IMMULITE/IMMULITE 1000 (LKAC), IMMULITE 2000 (L2KAC) (США) з робочим діапазоном виміру 0-12,8 нг/мл, аналітичною чутливістю 0,04 нг/мл та спектрофотометрії на довжині хвилі 450 нм.

Дослідження проводили кількісним методом у сироватці крові загиблих осіб для визначення біологічно активного прокальцитоніну (PCT). Специфічними реагентами набору є моноклональні антитіла до прокальцитоніну, сорбова ні на поверхні лунок розбірної планшети та біотиніліровані поліклональні антитіла до PCT людини. На першій стадії аналізу досліджувані та контрольні зразки інкубуються в лунках з іммобілізованими антитілами. Прокальцитонін, який є в зразках зв'язується з іммобілізованими антитілами.

Далі він взаємодіє при інкубації з кон'югатом №1 (біотиніліровані поліклональні антитіла до PCT людини). На третій стадії, зв'язаний кон'югат №1 взаємодіє при інкубації з кон'югатом №2 (стрептавідин з пероксидазою хрина). Кількість зв'язаного кон'югата №2 визначають кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидаза хрина – перекису водню та хромогена – тетраметилбензидина. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна концентрації прокальцитоніну в досліджуваному зразку [31, 37, 38].

Далі інтенсивність появи забарвлення вимірювали за допомогою спектрометра (рідера) довжиною хвилі 450 нм, а результати порівнювали з калібрувальною кривою і виражали в нг/мл.

2.4. Методика визначення кількісного вмісту креатинкінази (СК) та креатинкінази МВ-фракції (СК-МВ) в сироватці крові

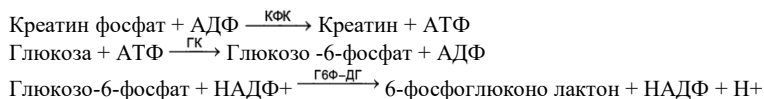
Під час розтину трупів осіб, смерть яких настала внаслідок різних видів механічної травми, здійснювали відбір крові з порожнини лівого відділу серця. Для цього використовували вакуумну систему, що забезпечувала пряме надходження крові у

пробірку. До її складу входили: тримач (холдер) «ВОЛЕС» для вакуумних пробірок та стерильні двосторонні голки WEGO відповідних розмірів: 21Gx1" (0,8×25 мм) Eximab, 21Gx1 1/2" (0,8×38 мм) Eximab, 22Gx1" (0,7×25 мм) Eximab та вакуумні пробірки [14-19].

Визначення кількісного вмісту креатинкінази (СК) та креатинкінази МВ-фракції (СК-МВ) в сироватці крові здійснювали спектрофотометричним методом з використанням набору реагентів СК-МВ/СК Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited, (Ірландія) за методикою виробника на системі IMMULITE (LKCP), IMMULITE Turbo (LSKCP) та IMMULITE 2000 (L2KMB) (США) з робочим діапазоном до 500 нг/мл, аналітичною чутливістю IMMULITE, IMMULITE 2000 – 0,2 нг/мл та IMMULITE Turbo – 0,4 нг/мл, і фактором конверсії – нг/мл×1 → мкг/л.

Дослідження проводили кількісним методом у сироватці крові загиблих осіб для визначення біологічно активного вмісту креатинкінази (СК) та креатинкінази МВ-фракції (СК-МВ). Специфічними реагентами набору є моноклональні антитіла до креатинкінази (СК) та креатинкінази МВ-фракції (СК-МВ). СК-МВ складається із субодиниць СК-М та СК-В. Специфічні антитіла проти СК -М повністю пригнічують активність СК -ММ (основна частина загальної активності СК) та активність СК-М субодиниці СК-МВ.

Вимірюється лише активність СК -В, яка становить половину активності СК -МВ. Принцип реакції був такий:



Реагенти, які використовували: Реагент 1 (R1) (Буфер: мідазоловий буфер 125 ммоль/л; D-глюкоза 25 ммоль/л; N-ацетил-L-цістеїн 25 ммоль/л; магнію ацетат 1,25 ммоль/л; НАДФ 2,52 ммоль/л; ЄДТА 2,02 ммоль/л; гексокіназа 6800 Од/л; антитіла поліклональні до СК-М (вівці), інгібуюча здатність до 200 0 Од/л СК-ММ) та реагент 2 (R2) (Ензими: АДФ 15,2 ммоль/л; АМФ 25 ммоль/л; 2-аденозин-5-пентафосфат 103 ммоль/л; глюкоза-6-фосфат дегідрогеназа 8800 Од/л; креатин фосфат 250 ммоль/л) [31, 37, 38].

На першій стадії аналізу відбувся запуск реакції субстратом, де досліджувані зразки інкубуються в лунках з реагентом 1 (R1) приблизно 3 хвилини, потім додавали реагент 2 (R2), перемішували та через 2 хвилини вимірювали оптичну щільність з інтервалами 1, 2, 3, 4 та 5 хвилин. На другій стадії відбувся запуск реакції зразком, де досліджувані зразки інкубуються в лунках з монореагентом (20 мл R1 + 5 мл R2), потім його перемішували та через 5 хвилини вимірювали оптичну щільність з інтервалами 1, 2, 3, 4 і 5 хвилин. Далі, для розрахунку по фактору, із значень оптичної щільності вираховували А/хв. та множили на відповідний фактор за таблицю виробника за формулою: А/хв. × фактор = активність СК-МВ [Од/л]. Для розрахунку по калібратору, використовували таку формулу: СК-МВ [Од/л] = А/хв. зразка / А/хв. калібратора × Кінц. калібратора [Од/л] [164, 172].

Всі результати дослідження вимірювали за допомогою спектрофотометричного обладнання з довжиною хвилі 340 нм, результати виражали для СК в Од/л, а для СК-МВ перераховували в нг/мл.

2.5. Методика визначення кількісного вмісту N-кінцевого поліпептиду мозкового натрійуретичного гормону (NT-pro BNP) в плазмі крові

Під час розтину трупів осіб, смерть яких настала внаслідок різних видів механічної травми, проводили відбір крові з порожнини лівого відділу серця. Забір зразків виконували за допомогою вакуумної системи, що забезпечувала безпосереднє надходження крові у пробірку. Система включала тримач (холдер) «ВОЛЕС» для вакуумних пробірок та стерильні двосторонні голки WEG O відповідних розмірів: 21Gx1" (0,8×25 мм) Eximab, 21Gx1 1/2" (0,8×38 мм) Eximab, 22Gx1" (0,7×25 мм) Eximab та вакуумні пробірки [14-19].

Визначення кількісного вмісту N-кінцевого поліпептиду мозкового натрійуретичного гормону (NT-pro BNP) в плазмі крові здійснювали методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням набору реагентів NT-pro BNP Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited, (Ірландія) за методикою виробника на системі IMMULITE Turbo (LSKNT) та IMMULITE 2000 (L2KNT) (США) з робочим діапазоном 20 – 35000 пг/мл (2.4 – 4130 пмоль/л), аналітичною чутливістю IMMULITE Turbo – 15 пг/мл (1.8 пмоль/л) та IMMULITE 2000 – 10 пг/мл (1.2 пмоль/л), і фактором конверсії – пг/мл×0.118=пмоль/л.

Дослідження проводили кількісним методом у сироватці крові загиблих осіб для визначення біологічно активного NT-pro BNP. В ході аналізу з'єднували антитіла до NT-pro BNP, сорбовані в лунках стрипів, досліджуваній зразок з NT-pro BNP та кон'югат антитіл до NT-pro BNP з пероксидазою хріна, далі інкубували 60 хвилин при температурі 37°C. Після інкубації мікролунок промиваються для видалення нез'язного кон'югата, далі зв'язний кон'югат інкубується ще 15 хвилин при температурі 37°C із додаванням субстрату ТМБ (tetramethyl benzidine) та перекису водню. Реакція зупиняється за допомогою додавання стоп-розчину на основі кислоти (1N сірчана кислота), внаслідок чого забарвлення вмісту лунок змінюється. Кількість зв'язаного кон'югата визначають кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хріна – перекису водню та хромогена – тетраметилбензидина. Інтенсивність жовтого забарвлення була пропорційною концентрації NT-pro BNP в досліджуваних зразках. Інтенсивність появи забарвлення вимірювали за допомогою спектрометра (рідера) довжиною хвилі 450 нм, а результати порівнювали з калібрувальною кривою і виражали в пг/мл [31, 37, 38].

2.6. Статистична обробка результатів дослідження

У науковому дослідженні статистична обробка даних була проведена з використанням мови програмування R, що являє собою спеціалізоване середовище для виконання статистичних обчислень і аналізу даних. Застосування інтегрованого середовища RStudio [162] забезпечило впорядкованість робочого процесу, зручне управління скриптами, візуалізацію результатів і документування всіх етапів дослідження. Вибір R [163] обумовлений його широким поширенням у науковій спільноті, відкритим вихідним кодом, активним розвитком і доступністю великої кількості пакетів, що реалізують як базові, так і сучасні статистичні методи. На відміну від альтернативних програмних рішень (Excel, SPSS, Stata, Python), R надає найбільш гнучкі інструменти для роботи з даними, а також допускає точне відтворення виконаних процедур, що є ключовою вимогою сучасної наукової практики.

Особлива увага при проведенні аналізу приділялася принципам reproducible research.

Підхід відтворюваних досліджень передбачає, що аналітичні процедури повинні бути повністю прозорими і доступними для повторення. Використання скриптів R дозволяє документувати кожен етап обробки даних, тим самим забезпечуючи можливість точного відтворення результатів іншими дослідниками за наявності вихідних файлів. Такий підхід підвищує надійність висновків, сприяє науковій перевіряваності та відповідає міжнародним стандартам дослідження.

У роботі використано ряд спеціалізованих бібліотек R. Пакети readxl [164] і readr [165] застосовувалися для коректного завантаження даних з файлів різних форматів. Пакет dplyr [166] забезпечував структуровану обробку даних, дозволяючи виконувати фільтрацію, трансформацію та агрегацію відповідно до завдань аналізу. Пакет ggplot2 [167] використовувався для побудови графіків публікаційної якості, а пакет psych [168] – для розрахунку описових статистик і виконання психометричних процедур. Сукупне використання даних інструментів дозволило забезпечити точність, прозорість і відтворюваність статистичного аналізу в рамках даного дослідження.

Провели перевірку нормальності розподілу та однорідності дисперсій між групами,

оскільки саме ці умови лежать в основі коректності застосування ANOVA.

Першим етапом була оцінка нормальності даних за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Цей підхід є одним із найбільш чутливих до відхилень від нормального розподілу, адже ґрунтується на порівнянні фактичної структури даних з ідеальною нормою за допомогою рангових кореляцій. Статистично значущі результати тесту показали, що емпіричний розподіл суттєво відрізняється від симетричного гаусового. Це підтверджується не лише формальними р-значеннями, а й візуальними індикаторами на графіках – спотворенням форми, зміщенням, наявністю «важких хвостів» або асиметрією.

Другим кроком була перевірка гомогенності дисперсій між групами за допомогою тесту Бартлетта. Цей тест є чутливим саме до відхилень від нормальності, але при цьому ефективно виявляє гетероскедастичність у випадках, коли дисперсії істотно відрізняються між порівнюваними вибірками. Оскільки результат виявився статистично значущим, то маємо підтвердження неоднорідності варіації в групах.

Поєднання двох факторів – ненормальності розподілу та гетероскедастичності робить застосування класичного дисперсійного аналізу некоректним. ANOVA спирається на жорсткі припущення, і їх порушення призводить до суттєвих спотворень: некоректних F-статистик, зростання ймовірності помилки першого роду та неправильної інтерпретації міжгрупових відмінностей. Саме тому продовжувати аналіз параметричним методом у таких умовах статистично необґрунтовано.

Оптимальним рішенням у даній науковій роботі є застосування непараметричного критерію Крускала-Уолліса. Цей метод не вимагає нормальності, ґрунтується на рангах і дозволяє порівнювати більше, ніж дві незалежні групи (Myles Hollander & Douglas A. Wolfe Nonparametric Statistical Methods, 1973, Pp. 115-120), де підкреслюється його надійність при будь-яких формах розподілу та різних дисперсіях. Тест Крускала-Уолліса оцінює, чи відрізняється медіанне положення рангів між групами настільки, що це не можна пояснити випадковою варіацією.

Якщо глобальний тест виявляється значущим, виникає потреба у парних порівняннях.

Для цього використовують Pairwise Wilcoxon Rank Sum Tests, які є непараметричним аналогом множинних парних порівнянь у рамках пошуку конкретних груп-донорів відмінностей. Оскільки при багатократних порівняннях ризик помилкових висновків зростає, застосовується поправка Бонферроні – одна з найбільш консервативних і водночас найпростіших корекцій, яка забезпечує контроль сумарної ймовірності помилки першого роду. Таким чином, кожна група порівнювалась з кожною, включно з контрольною, і отримані р-значення коригувались пропорційно кількості проведених тестів.

Для кожного числового показника формувались окремі графічні представлення (наприклад, боксплоти або рангові діаграми), а також надавались текстові інтерпретації результатів моделей. Це дозволяє не лише побачити загальну структуру відмінностей, а й чітко описати, які саме групи демонструють статистично значущі зміни і в якому напрямку.

Такий підхід забезпечує коректність статистичних висновків, враховує реальну властивість даних і уникає типових помилок, пов'язаних із механічним застосуванням параметричних процедур у невідповідних умовах.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНУ (АКТГ/АСТН) В СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ

За даними деяких науковців, «золотий період» у особи із проникаючою травмою тулуба триває не більше кількох хвилин, а при закритій травмі може тривати понад годину [14, 34, 35]. Різна тривалість «золотого періоду» обумовлена проявами різних стадій шоку (компенсована, декомпенсована та незворотна стадія шоку) спровокованого розвитком стресової реакції, яка виникає внаслідок отримання механічних травм. Тому АКТГ може мати клінічне значення при визначенні тривалості вмирання від механічної травми [14, 34, 35, 49, 58, 60, 83, 91, 95-97, 121, 135, 142-145].

АКТГ починає виділятися передньою долею гіпофізу ще до виділення адреналіну та норадреналіну. Так, під час стрес-реакції, яка виникає на механічну травму, відбувається збільшення секреції АКТГ-РГ і вихід АКТГ, а вже потім у корі надниркових залоз починається збільшений синтез кортизолу. Але, варто сказати, що при стресі секреція АКТГ стимулюється всупереч відносно високій концентрації його й кортизолу в крові. Це, ймовірно, обумовлено зниженням чутливості центральних нейронів до дії зазначених регуляторів [5, 31, 36-38]. Takeichi та інші (1984) під час наукових досліджень виявили значне підвищення вмісту обох катехоламінів в крові трупів людей, які померли при короткій агонії, аніж при її тривалому розвитку.

Однак, незважаючи на різноманітність наукових робіт направлених на дослідження тривалості антемортального періоду за змінами вмісту різних гормонів, в тому числі, тих, що безпосередньо приймають участь у стресовій реакції, немає наукових праць, які б досліджували вплив зміни адренокортикотропного гормону у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу, за короткий проміжок часу (в межах десятих хвилин), в межах 1-2 годин. Група контролю включала випадки смерті від XIX та ГХС.

Нижче представлено статистичні дані за допомогою Pairwise Wilcoxon Rank Sum Tests.

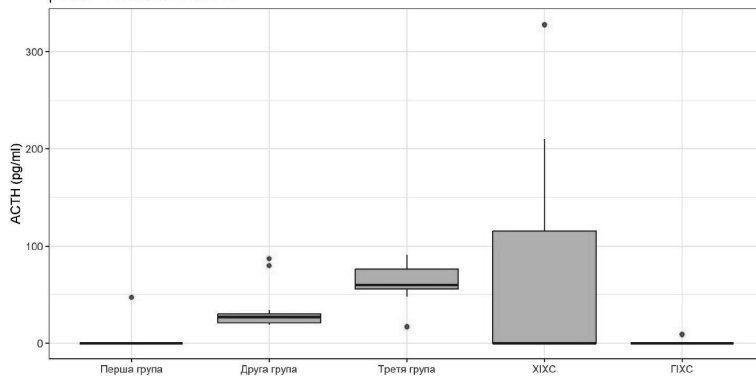
Оскільки при багатократних порівняннях ризик помилкових висновків зростає, застосовується поправка Бонферроні – одна з найбільш консервативних і водночас найпростіших корекцій, яка забезпечує контроль сумарної ймовірності помилки першого роду. Таким чином, кожна група порівнювалась з кожною, включно з контрольною, і отримані р-значення коригувались пропорційно кількості проведених тестів. Для кожного числового показника формувались окремі графічні представлення (наприклад, боксплоти або рангові діаграми), а також надавались текстові інтерпретації результатів моделей.

На графіку показано результати аналізу рівня АКТГ/АСТН (pg/ml) у різних групах, а також статистичний тест Крускала-Уолліса:

Kruskal-Wallis rank sum test for ACTH by group

Kruskal-Wallis chi-squared = 38.923267

p-value = 7.2253724240299e-08



*Перша група – АКТГ в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу; друга група – АКТГ в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин); третя група – АКТГ в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми в межах 1-2 годин; XIXC – АКТГ в сироватці крові трупів у осіб, що померли від хронічної ішемічної хвороби серця (група порівняння); ГХС – АКТГ в сироватці крові трупів у осіб, що померли від гострої ішемічної хвороби серця (група порівняння).

За вказаними вище даними, даючи характеристик у рівнів АКТГ/ АСТН у кожній групі, визначили, що у першій групі АКТГ близький до нульових значень. Тобто, практично відсутня варіабельність. Такий результат характерний для станів із пригніченою секрецією АКТГ. У даній групі показники також найнижчі у порівнянні з усіма представленими групами. Аналізуючи показники другої групи АКТГ підвищений порівняно з першою групою, проте величини знаходяться в низько-середньому діапазоні. Отримані дані статистично незначимі, що свідчить про схожий компенсаторний механізм під час вмивання і немає суттєвого значення між часовими проміжками першої та другої групи.

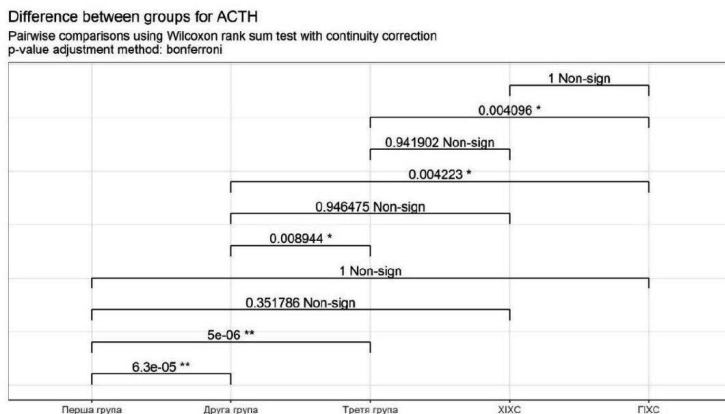
Результати третьої групи вказують, що значення АКТГ суттєво вищі, ніж у першій та другій групі. Однак, варіабельність помірна, що вказує на акцентовану або компенсаторну секрецію АКТГ.

У групі контролю виявили, що група XIXC (хронічна хвороба серця) має найвищі значення АКТГ серед усіх груп та має дуже велику варіабельність. Це показує найактивніший та нестабільний гіпофізарний механізм відповіді на стресові/патологічні стимули та обумовлено тривалим часом вмивання, коли компенсаторні механізми встигають надати відповідь на процес вмивання. Однак, у групі ГХС (гостра ішемічна хвороба серця) компенсаторні механізми не встигають активуватись через швидку смерть, тому рівні АКТГ практично нульові з мінімальною варіабельністю. Нижче представлено таблицю інтерпретації отриманих результатів:

Група	Рівень АСТН	Варіабельність	Інтерпретація
Перша	Дуже низький	Мінімальна	Пригнічення секреції АСТН, стабільний стан з мінімальними коливаннями
Друга	Помірно підвищений	Невелика	Помірна активація секреції АСТН, однорідність групи
Третя	Середній / підвищений	Помірна	Активніша регуляція АСТН, ймовірна адаптивна реакція
ХІХС	Найвищий	Дуже висока	Максимальна стимуляція та нестабільність осі «гіпофіз-наднирки», наявність екстремальних значень
ГІХС	Близький до нуля	Мінімальна	Майже повна відсутність секреції АСТН

Отже, Тест Крускала-Уолліса показав дуже значущі відмінності між групами ($p < 0.0000001$). Розподіли рівнів АКТГ неперекривні між крайніми групами (Перша / ГІХС vs ХІХС). Дані свідчать про чіткий градієнт активації гіпофізарної секреції АКТГ від повністю пригніченого стану до надмірно активного.

Нижче представлено графік, де показано результати парних статистичних порівнянь між групами за рівнем АКТГ із використанням рангового Вілкоксона тесту з поправкою Бонферроні на множинні порівняння:



*Перша група – АКТГ в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу; друга група – АКТГ в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин); третя група – АКТГ в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми в межах 1-2 годин; ХІХС – АКТГ в сироватці крові трупів у осіб, що померли від хронічної ішемічної хвороби серця (група порівняння); ГІХС – АКТГ в сироватці крові трупів у осіб, що померли від гострої ішемічної хвороби серця (група порівняння).

Результати висвітлені у нижче представленій таблиці, скориговані р-значення, рівень значущості за традиційною шкалою, напрям різниці (яка група має більшу медіану на основі попереднього боксплоту) та коротке клінічно-статистичне тлумачення кожного порівняння:

№	Пара груп	Скориговане p-value	Значущість (Bonferroni)	Напрямок різниці	Інтерпретація
---	-----------	---------------------	-------------------------	------------------	---------------

				(вища медіана)	
1.	перша - друга	6.3e-05	** (p<0.01)	друга > перша	Статистично значуще підвищення АСТН у Другій групі порівняно з Першою; різниця стійка після суворої корекції
2.	перша - третя	5e-06	** (p<0.01)	третя > перша	Дуже значуще підвищення АСТН у Третій групі щодо Першої; велика ймовірність реальної біологічної відмінності
3.	перша - ХІХС	0.351786	Non-sign	ХІХС > перша (за медіаною)	Різниця незначуща після корекції – немає достатніх доказів, що ХІХС має вищі значення АСТН ніж Перша група з урахуванням множинних порівнянь
4.	перша - ГІХС	1	Non-sign	перша ≈ ГІХС (обидві низькі)	Нульова або статистично незначуща різниця; обидві групи мають дуже низькі значення АСТН
5.	друга - третя	0.008944	* (p<0.05)	третя > друга	Помірно значуще збільшення АСТН у Третій групі порівняно з Другою; різниця витримує Bonferroni як слабша (одинарна) значущість
6.	друга - ХІХС	6.3e-05 (або 0.000063?) / на графіку видно 6.3e-05 **	** (p<0.01)	ХІХС > друга	Значуще підвищення в групі ХІХС порівняно з Другою - сильний статистичний ефект
7.	друга - ГІХС	0.004223	* (p<0.05)	друга > ГІХС	Значуща різниця: Друга група має вищі значення АСТН порівняно з ГІХС; витривала після корекції
8.	третя - ХІХС	0.941902	Non-sign	ХІХС ≈ третя (за медіаною)	Різниця незначуща - немає статистичних підстав стверджувати, що ХІХС відрізняється від Третьої групи у рівні АСТН
9.	третя - ГІХС	0.946475	Non-sign	третя > ГІХС (медіани відрізняються, але не суттєво)	Після корекції різниця незначуща; відмінність не підтверджується статистично
10.	ХІХС - ГІХС	1	Non-sign	ХІХС > ГІХС (велика варіабельність у ХІХС)	Хоча медіани дуже різні (ХІХС вищий), скориговане p-value = 1 означає, що ця різниця не витримує множинної корекції в даному наборі даних (можлива надмірна варіабельність та/або малий n)

*Примітки щодо рядків 6 і 1: на графіку видно дві дуже малі величини p (5e-06, 6.3e-05) з подвійною зірочкою – обидві інтерпретуються як дуже значущі (p<0.01), вони вказані у відповідних

парах (Перша -Третя і Перша - Друга / Друга - ХІХС залежно від розміщення на діаграмі).

Враховуючи вказані вище дані є кілька статистично стійких відмінностей (особливо: Перша vs Друга, Перша vs Третя, Друга vs ХІХС), що залишаються значущими після поправки Бонферроні та підтверджують міжгрупові відмінності в АКТГ/ АСТН.

Отже, аналізуючи вказані вище дані, приходимо до висновків, що у проведеному аналізі рівнів АКТГ між п'ятьма клінічними групами підтверджено статистично значущу гетерогенність розподілів за результатами тесту Крускала-Уолліса ($p < 0.0000001$), що свідчить про суттєві міжгрупові відмінності. Подальші попарні порівняння за допомогою непараметричного тесту Вілкоксона з поправкою Бонферроні показали наявність окремих стійких контрастів, зокрема між Першою та Другою, Першою та Третьою, а також між Другою групою та ХІХС. У цих випадках рівні АКТГ були достовірно вищими, що вказує на послідовне зростання активності гіпофізарно-наднирникової осі. Водночас частина порівнянь не досягла статистичної значущості після консервативної корекції множинності, що може бути зумовлено високою внутрішньо-груповою варіабельністю або невеликими обсягами вибірок.

Висновки: отримані результати (критерій Крускала-Уолліса та ранговий тест Вілкоксона із поправкою Бонферроні) демонструють наявність чітких та клінічно релевантних градієнтів секретії АКТГ між окремими групами, підтверджуючи гіпотезу про різні механізми регуляції у клінічних підгрупах та можуть бути застосовані для поліпшення ефективності діагностики судово-медичного визначення давності механічної травми за показниками кількісного рівня АКТГ з метою визначення тривалості антемортального періоду у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу, за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин), в межах 1-2 годин.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ ПРОКАЛЬЦІТОНІНУ (ПКТ/РСТ) В СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ

Для травматичного шоку, який розвивається у гострий період, характерні розлади гемодинаміки, обміну речовин та дихання. Розглядаючи адаптаційний механізм при політравмі, деякими науковцями було досліджено прояв, так званого, «імунотоксикозу» SIRS. В цьому періоді продовжується активація гіпоталамо-гіпофізарно-адренергічної системи, наростає перфузійний дефіцит, відбуваються порушення в системі згортання крові, прогресує тканьова гіпоксія та наростає медіаторно-цитокіновий шторм (Wanner G.A., Keel M., Steckholzer U. et. al., 2000; Калінкін О.Г., 2013; Бобак К.М., Киретів В.В. та ін., 2017). Багато наукових робіт, серед травматологів, було присвячено диференційній діагностиці синдрому системної відповіді на запалення (SIRS) неінфекційного генезу та сепсису у тяжкохворих пацієнтів (Chan Yi-Ling, Tseng Ching-Ping, 2004). Авторами було акцентовано увагу на доцільності дослідження рівня прокальцитоніну в крові для встановлення своєчасного диференційного діагнозу між тяжким SIRS бактеріального та небактеріального генезу [48, 67, 69, 92, 98, 105].

Meisner M. (2002) у своїй науковій роботі акцентував увагу на тому, що індукція білка прокальцитоніна відбувається під час інфекції та запалення. Тому, його широко використовують у клінічній практиці. Автор зробив припущення про те, що прокальцитонін виконує певні біологічні функції, а гормональне походження зрілого білка та функції його пропептидів, пов'язані із запаленням. Тому, деякі дослідники, за даними науковця, припускають, що прокальцитонін необхідно називати «гормокином», хоча його біологічні функції потрібно вивчити більш детально.

Іншими дослідниками було порівняно рівні СРБ та ПКТ при травмах. Результати досліджень показали, що відбувалось раннє підвищення рівня ПКТ (транзиторний підйом) одразу після отримання травми, однак збільшення рівня СРБ відбувалось не одразу.

Науковці дійшли висновку, що раннє транзиторне підвищення ПКТ в крові спостерігається після тяжких травм і не пов'язаний з інфекціями, проте кількість рівня ПКТ змінюється в залежності від тяжкості ушкоджень м'яких тканин та втрати рідини в організмі людини [16, 68, 70, 71, 77, 88, 93, 106, 120, 125, 133, 152, 155, 156, 161].

G.A. Wanner, M. Keel та ін. (2000) у своїх наукових роботах показали, що рівень ПКТ збільшується до свого піку між першою та третьою добою після механічної травми. За результатами досліджень виявили, що у пацієнтів, які не мали ускладнень на 1 добу після травми рівень ПКТ склав $1,1 \pm 0,2$ нг/мл, а пацієнтів із сепсисом рівень ПКТ на першу добу після травми склав $6,9 \pm 2,5$ нг/мл. Тому автори дійшли висновків, що рівень ПКТ може бути показником посттравматичних ускладнень.

Однак, не зважаючи на ряд наукових досліджень, присвячених прокальцитоніну немає наукових праць, які б досліджували рівень ПКТ в сироватці крові у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми з різною тривалістю вмирання. Однак, це є актуальним для встановлення давності заподіяння травми та застосування результатів цих досліджень в судово-медичній практиці.

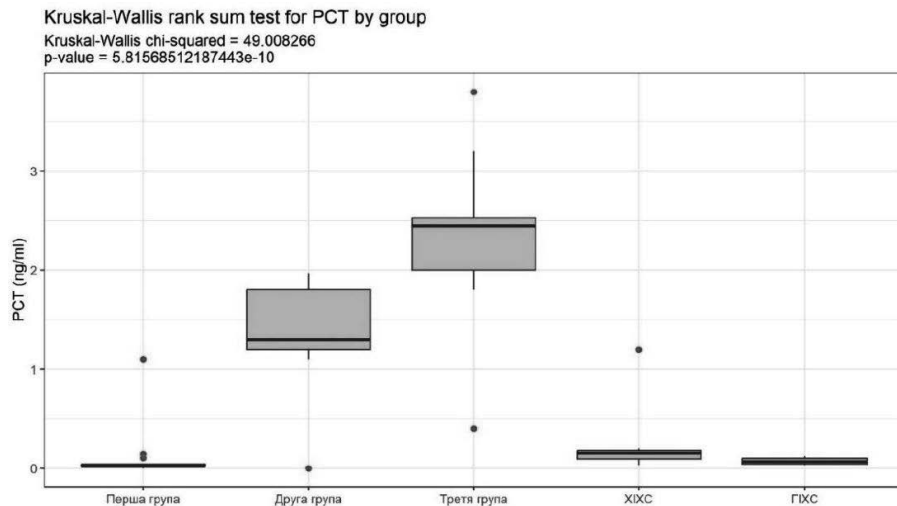
Тому, метою дослідження стало визначення рівня прокальцитоніну в сироватці крові у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу, за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин), в межах 1-2 годин. Група контролю включала випадки смерті від XIXC та GXС.

Нижче представлено статистичні дані за допомогою Pairwise Wilcoxon Rank Sum Tests.

Оскільки при багатократних порівняннях ризик помилкових висновків зростає, застосовується поправка Бонферроні – одна з найбільш консервативних і водночас найпростіших корекцій, яка забезпечує контроль сумарної ймовірності помилки першого

роду. Таким чином, кожна група порівнювалась з кожною, включно з контрольною, і отримані р-значення коригувались пропорційно кількості проведених тестів. Для кожного числового показника формувались окремі графічні представлення (наприклад, боксплоти або рангові діаграми), а також надавались текстові інтерпретації результатів моделей.

На графіку показано результати аналізу рівня ПКТ/PCT (прокальцитонін, ng/ml) у різних групах, а також статистичний тест Крускала-Уолліса:



*Перша група – ПКТ/PCT в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебугу; друга група – ПКТ в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин); третя група – ПКТ в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми в межах 1-2 годин; XIXC – ПКТ в сироватці крові трупів у осіб, що померли від хронічної ішемічної хвороби серця (група порівняння); GXС – ПКТ в сироватці крові трупів у осіб, що померли від гострої ішемічної хвороби серця (група порівняння).

На графіку показано результати аналізу рівня ПКТ/ PCT (прокальцитонін, ng/ml) у різних групах, а також статистичний тест Крускала-Уолліса. Тест Крускала-Уолліса застосовано для оцінки відмінностей між групами. Статистика χ^2 (chi-squared) = 49.0083 , p-value = 5.81685e-10, що вказує на статистично значимі відмінності між групами. Так, за результатами дослідження встановлено, що у першій групі низькі рівні PCT, майже всі значення близькі до нуля. У другій групі значення PCT підвищені порівняно з першою, з медіаною понад 1 ng/ml. У третій групі спостерігається ще більше підвищені рівні PCT, медіана близька до 2.5 ng/ml. Це свідчить про те, що тривалість антемортального періоду впливає на рівень ПКТ/PCT.

У групі контролю XIXC та GXС встановлено низькі рівні PCT, схожі з першою групою, хоча спостерігались одиничні викиди. «Вуса» показують діапазон основних значень, червоні точки – статистичні викиди. Отже, найбільшу концентрацію прокальцитоніну видно в третій групі, а найменшу – в першій, XIXC та GXС групах.

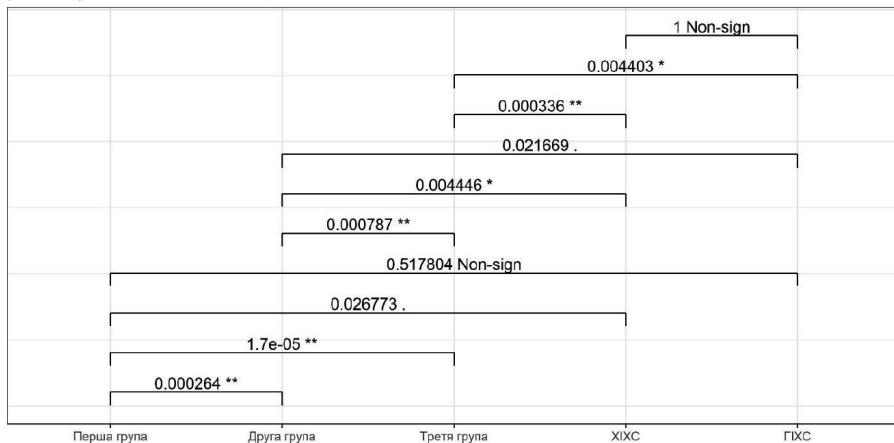
Враховуючи вказані вище дані, приходимо до висновку, що статистично значущі відмінності існують між групами: високі показники PCT характерні для 2-ї та 3-ї груп, а низький рівень у інших груп, що обумовлено тривалістю антемортального періоду, який безпосередньо впливає на рівень ПКТ/PCT.

Отже, дані таблиці демонструють наявність значних різниць у рівні РСТ між окремими групами, що підтверджено статистичним тестом Крускала-Уолліса. Високий рівень РСТ у 2-й та 3-й групах можуть бути застосовані для судово-медичної оцінки з визначення тривалості антемортального періоду у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин) та в межах 1-2 годин. Тоді як низькі рівні у решти груп вказують на те, що недоцільно визначати рівень ПКТ/РСТ у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу.

Нижче представлено графік, де показано результати парних статистичних порівнянь між групами за рівнем прокальцитоніну (РСТ) із використанням рангового Вілкоксона тесту з поправкою Бонферроні на множинні порівняння:

Difference between groups for PCT

Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test with continuity correction
p-value adjustment method: bonferroni



*Перша група – ПКТ/РСТ в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу; друга група – ПКТ в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин); третя група – ПКТ в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми в межах 1-2 годин; ХІХС – ПКТ в сироватці крові трупів у осіб, що померли від хронічної ішемічної хвороби серця (група порівняння); ГІХС – ПКТ в сироватці крові трупів у осіб, що померли від гострої ішемічної хвороби серця (група порівняння).

Для кожної пари груп представлена p-value, що показує статистичну значущість відмінностей у рівнях РСТ між ними, результати представлено у таблиці:

Порівнювані групи	p-value	Рівень значущості
Перша група vs Друга група	0.000264	**
Перша група vs Третя група	0.000017	**
Перша група vs ХІХС	0.517804	Non-sign
Перша група vs ГІХС	1	Non-sign
Друга група vs Третя група	0.000787	**
Друга група vs ХІХС	0.027	.
Друга група vs ГІХС	0.004446	*
Третя група vs ХІХС	0.021669	.
Третя група vs ГІХС	0.000336	**
ХІХС vs ГІХС	0.004403	*

Примітки: ** (дуже значуща різниця); * (значуща); . (тенденція до значущості); Non-sign (різниця незначуща)

Враховуючи вказані вище дані спостерігається статистично значуща різниця (дуже низькі p-value) між першою групою і другою та третьою групами. Проте, існують відмінності між першою групою та ХІХС, а також першою і ГІХС, результати дослідження показують статистично незначущі показники РСТ у цих групах. Друга і третя групи суттєво відрізняються між собою та від ХІХС і ГІХС, що свідчить про різний рівень РСТ на фоні зміни тривалості антемортального періоду. Друга група також значимо відрізняється від ГІХС, а третя – від обох ХІХС і ГІХС. Однак, в групах ХІХС і ГІХС є статистично значуща різниця, хоча обидві мають низькі показники РСТ.

Отже, результати дослідження показують, що найбільші статистично значущі розбіжності у рівнях РСТ спостерігаються між першою, другою і третьою групами, тоді як у групах ХІХС та ГІХС різниця мінімальна, але все ж таки значуща. Це дозволяє ідентифікувати групи з підвищеними біомаркерами, підтверджуючи гіпотезу про різні механізми регуляції у клінічних підгрупах і можуть бути застосовані для судово-медичної оцінки з визначення тривалості антемортального періоду у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу, за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин), в межах 1-2 годин.

Висновки: отримані результати (критерій Крускала-Уоліса та ранговий тест Вілкоксона із поправкою Бонферроні) демонструють наявність чітких та клінічно релевантних градієнтів секреції РСТ між окремими групами, підтверджуючи гіпотезу про різні механізми регуляції у клінічних підгрупах та можуть бути застосовані для поліпшення ефективності діагностики судово-медичного визначення давності механічної травми за показниками кількісного рівня РСТ з метою визначення тривалості антемортального періоду у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу, за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин), в межах 1-2 годин.

РОЗДІЛ 5

ВИВЧЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ КРЕАТИНКІНАЗИ (КК/СК) ТА КРЕАТИНКІНАЗИ МВ-ФРАКЦІЇ (КК -МВ/СК-МВ) В СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ

У клінічній практиці з визначення ферментних маркерів найбільш інформативними стали: креатинкінази [15, 19, 104, 111, 118, 123, 128, 157] та її ізоферментів (серцевого (КК-МВ) і мозкового (КК-ВВ)).

Серед інших білків найбільше діагностичне значення мають міоглобін, серцеві тропоніни Т [15, 19, 104, 111, 118, 123, 128, 157].

У науковій літературі описані дослідження судово-медичних фахівців, спрямовані на вивчення змін концентрації міоглобіну (Мб) у трупній крові, оскільки цей білок є інформативним маркером ушкодження міокарда та скелетних м'язів [15, 19, 104, 111, 118, 123, 128, 157].

Крім того, численні наукові дослідження підтверджують підвищення активності низки ферментів, зокрема креатинкінази та її серцевої (МВ) фракції, як при ішемічному, так і при травматичному ушкодженні міокарда [15, 19, 104, 111, 118, 123, 128, 157].

Деякими науковцями досліджувались збільшення креатинкінази в кровотоку, пов'язані з ушкодженням клітин м'язової тканини. При цьому, авторами було зроблено висновки, що різні фракції креатинкінази відповідає за ушкодження різних м'язів. Так, збільшення ММ-фракція характерно для ушкодження м'язів і в меншій мірі ураження серця, МВ-фракція – ушкодження міокарда, ВВ-фракція – онкологічні захворювання та визначили їх роль в невідкладних станах при кардіологічних захворюваннях [15, 19, 104, 111, 118, 123, 128, 157].

Попри наявність численних наукових досліджень, спрямованих на вирішення проблемних питань визначення як давності настання смерті, так і часу заповідання ушкоджень при механічній травмі, запропоновані підходи, описані в роботах різних авторів (Max M. Houck, editor., 2016; Vacha E.A., Mathisen D.J., Grillo H.C., 2018; Newbury A., Dorfman J.D., Lo H.S., 2018; Wrobel T.P., Bhargava R., 2018), не забезпечують достатньої точності у визначенні давності механічної травми під час судово-медичної експертизи трупа [15].

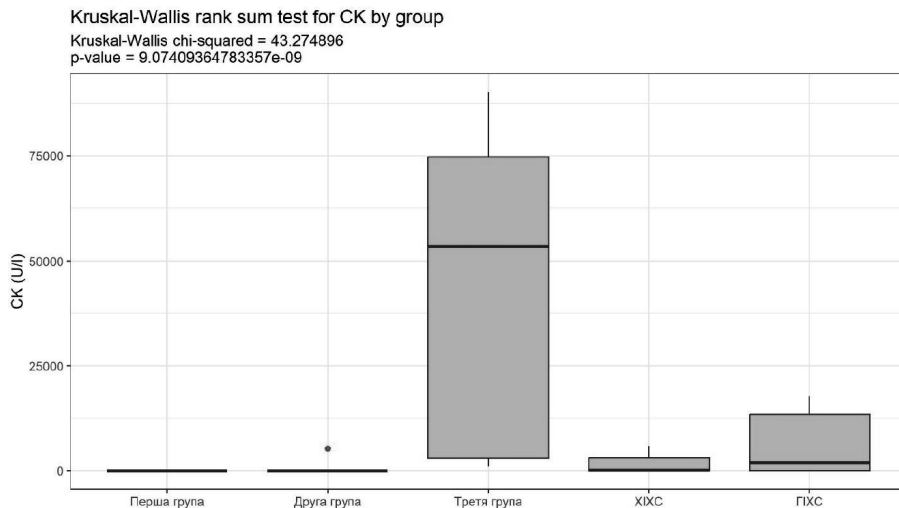
Згідно з результатами окремих наукових досліджень, підвищення рівня креатинкінази та її МВ-фракції у крові може свідчити про ураження серцевого м'яза або скелетних м'язів, яке виникає при первинному ушкодженні цих тканин, зокрема внаслідок ішемії, запальних процесів, травм чи дистрофічних змін [15, 19, 104, 111, 118, 123, 128, 157].

Попри наявність широкого спектра морфофункціональних, біофізичних і біохімічних методів, кількісні зміни рівнів креатинкінази та її МВ-фракції все ще недостатньо вивчені для надійного визначення давності отримання травми. Тому, метою дослідження стало визначення рівня креатинкінази та її МВ-фракції в сироватці крові у трупах осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу, за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин), в межах 1-2 годин. Група контролю включала випадки смерті від ХІХС та ГІХС.

Нижче представлено статистичні дані за допомогою Pairwise Wilcoxon Rank Sum Tests.

Оскільки при багатократних порівняннях ризик помилкових висновків зростає, застосовується поправка Бонферроні – одна з найбільш консервативних і водночас найпростіших корекцій, яка забезпечує контроль сумарної ймовірності помилки першого роду. Таким чином, кожна група порівнювалась з кожною, включно з контрольною, і отримані р-значення коригувались пропорційно кількості проведених тестів. Для кожного числового показника формувались окремі графічні представлення (наприклад, боксплоти або рангові діаграми), а також надавались текстові інтерпретації результатів моделей.

На графіку представлений аналіз рівня креатинкінази (СК, U/l) у різних групах пацієнтів із використанням непараметричного тесту Крускала-Уолліса для порівняння цих груп:



*Перша група – СК в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу; друга група – СК в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилини); третя група – СК в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми в межах 1-2 годин; XIXC – СК в сироватці крові трупів у осіб, що померли від хронічної ішемічної хвороби серця (група порівняння); ГХС – СК в сироватці крові трупів у осіб, що померли від гострої ішемічної хвороби серця (група порівняння).

Вказані вище дані представлено аналізу рівня креатинкінази (СК, U/l) у різних групах пацієнтів із використанням непараметричного тесту Крускала-Уолліса для порівняння цих груп відповідно до графіку демонструють такі статистичні результати: тест Крускала-Уолліса: $\chi^2 = 43.2749$, p-value = 9.07409364783357e-09 свідчить про статистично значимі відмінності між групами за рівнем СК.

Результати дослідження показують, що перша група та друга група мають низькі рівні СК, значення близькі до нуля, що свідчить про недостатній час антеморального періоду для продукування СК та викиду його у кров навіть при значному руйнуванні м'язів або інших тканин внаслідок механічної травми. Проте, у третій групі спостерігається різко підвищений рівень СК із великою варіацією, медіана на високому рівні, а міжквартильний розмах і «вуса» показують широкий діапазон значень. Це свідчить про достатній період часу антеморального періоду для продукування СК та викиду його у кров при руйнуванні м'язів або інших тканин.

У групі контролю виявлено, що при XIXC рівень СК дещо вищий, ніж у перших двох групах, але значно нижчий, ніж у третій. Це свідчить про те, що рівень СК є діагностично значимим для визначення антеморального періоду вмрвання (в межах 1-2 годин) внаслідок механічної травми і є маркером руйнування м'язів саме під час травми, і не є маркером виключно для XIXC.

У групі контролю виявлено, що при ГХС рівень СК підвищений порівняно з XIXC,

але також не досягає значень третьої групи. Це також підтверджує те, що рівень СК є діагностично значимим для визначення антемортального періоду вмирання (в межах 1-2 годин) внаслідок механічної травми і є маркером руйнування м'язів саме під час травми, і не є маркером виключно для ГІХС та для ХІХС.

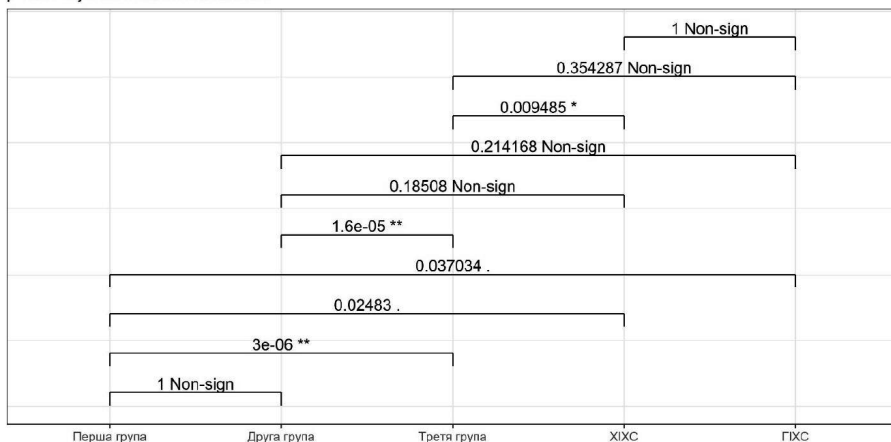
Отже, високий рівень СК в третій групі може бути ознакою важкого ушкодження м'язів внаслідок механічної травми та вказує про достатній період часу антемортального періоду для продукування СК у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми в межах 1-2 годин. Перша та друга групи характеризуються низькими значеннями СК, тому діагностично незначимі для визначення тривалості антемортального періоду.

Результати демонструють, що найсуттєвіші відмінності в рівнях СК спостерігаються саме у третій групі, тоді як інші групи мають значно нижчі середні показники. Це може мати діагностичне значення для визначення судово-медичної оцінки тривалості антемортального періоду у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми в межах 1-2 годин.

Наведені нижче дані показують результати парних порівнянь між групами для показника СК, використано ранговий тест Вілкоксона з поправкою Бонферроні на множинні порівняння:

Difference between groups for СК

Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test with continuity correction
p-value adjustment method: bonferroni



*Перша група – СК в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу; друга група – СК в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин); третя група – СК в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми в межах 1-2 годин; ХІХС – СК в сироватці крові трупів у осіб, що померли від хронічної ішемічної хвороби серця (група порівняння); ГІХС – СК в сироватці крові трупів у осіб, що померли від гострої ішемічної хвороби серця (група порівняння).

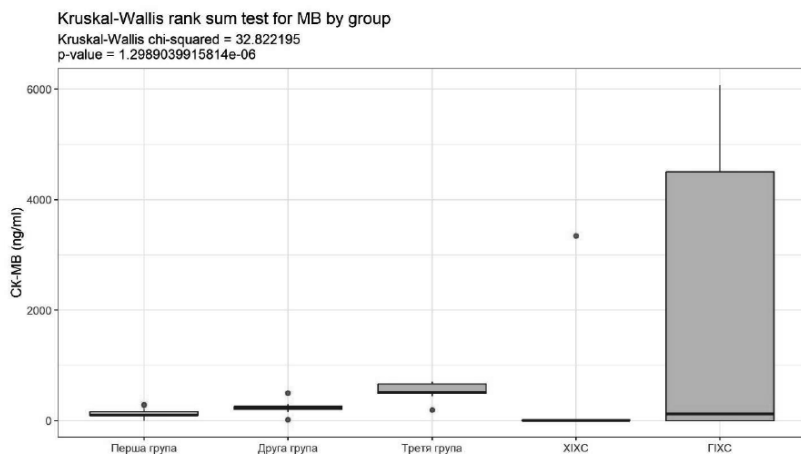
Вище вказані дані демонструють результати парних порівнянь між групами для показника СК, використовуючи ранговий тест Вілкоксона з поправкою Бонферроні на множинні порівняння, р-значення коригується методом Бонферроні, що знижує ризик хибно-позитивних результатів. Результати представлено в таблиці:

Групи	p-значення	Інтерпретація
Перша група vs Друга група	1	Незначуще
Перша група vs Третя група	3e-06	Дуже значуще**
Перша група vs XI ХС	0.02483	Тенденція .
Перша група vs ГІХС	0.18508	Незначуще
Друга група vs Третя група	1.6e-05	Дуже значуще**
Друга група vs XI ХС	0.037034	Тенденція .
Друга група vs ГІХС	0.214168	Незначуще
Третя група vs XI ХС	0.009485	Значуще*
Третя група vs ГІХС	0.354287	Незначуще
XIXC vs ГІХС	1	Незначуще

Примітки: $p < 0.001$ позначено як "***" (дуже значуща різниця); $p < 0.05$ позначено як "**" (значуща різниця); $p < 0.1$ позначено як "." (тенденція до значущості); "Non-sign" означає, що різниця незначуща.

Отже, враховуючи вище вказані дані, приходимо до висновків, що найбільш значущі відмінності спостерігаються між першою та третьою групою, а також між другою та третьою групою (дуже низькі p-значення). Третя група і XI ХС також мають статистично значущу різницю ($p < 0.01$). Це може мати діагностичне значення для визначення судово-медичної оцінки тривалості антемортального періоду у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми в межах 1-2 годин. Деякі порівняння мають тенденцію до значущості (позначені крапкою). Між рештою пар груп немає статистично значущих відмінностей ($p > 0.05$), тобто їх значення показника СК не відрізняються достовірно.

Нижче представлено графік порівняння рівня СК-МВ (креатинкіназа-МВ) між різними групами, використовуючи критерій Крускала-Уоліса для непараметричного аналізу розбіжностей:



*Перша група – СК-МВ в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу; друга група – СК-МВ в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин); третя група – СК-МВ в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми в межах 1-2 годин; XIXC – СК-МВ в сироватці крові трупів у осіб, що померли від хронічної ішемічної хвороби серця (група порівняння); ГІХС – СК-МВ в сироватці крові трупів у осіб, що померли від гострої ішемічної хвороби серця (група порівняння).

На графіку зображено порівняння рівня СК-МВ (креатинкіназа-МВ) між різними групами, використовуючи критерій Крускала-Уоліса для непараметричного аналізу розбіжностей. Здійснено порівняння п'яти груп, критерій Крускала-Уоліса використовується для перевірки наявності статистично значущих відмінностей між кількома незалежними групами для ненормально розподілених даних. Значення статистики Крускала-Уоліса: 32.82, р-значення = $1.3 \times 10^{-61.3} \times 10^{-6}$; 1.3×10^{-6} , що значно нижче 0.05, тобто відмінності між групами є високо достовірними.

За результатами дослідження встановлено, що перша, друга та третя групи мають подібно низькі рівні СК-МВ, із окремими аномаліями поза боксплотом. Тому, визначення СК-МВ є діагностично незначимим для визначення тривалості антемортального періоду у осіб, смерть яких настала від механічної травми в різні проміжки часу.

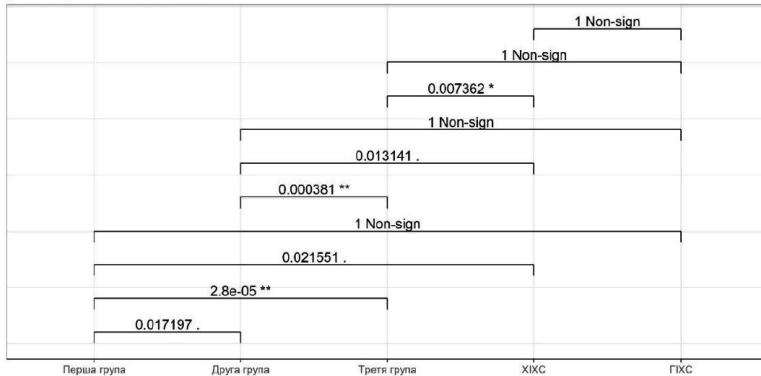
У групі контролю ХІХС має надзвичайно низькі й майже нульові значення, а група ГІХС демонструє значно підвищені значення СК-МВ (медіана та міжквартильний розмах), що вказує на суттєві ушкодження міокарда саме у цій групі.

Отже, наявність статистично значущих відмінностей підтверджена результатами тесту Крускала-Уоліса, найвищий рівень СК-МВ спостерігається у групі ГІХС, що свідчить про тяжке ураження серця саме в цій когорті. У всіх інших групах рівень СК-МВ є низьким, тому, визначення СК-МВ недоцільним для визначення тривалості антемортального періоду у осіб, смерть яких настала від механічної травми в різні проміжки часу.

Нижче представлено графік проведення порівняння між групами для показника СК-МВ, використовуючи ранговий тест Вілкоксона із поправкою Бонферроні для множинних порівнянь:

Difference between groups for MB

Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test with continuity correction
p-value adjustment method: bonferroni



*Перша група – СК-МВ в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу; друга група – СК-МВ в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин); третя група – СК-МВ в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми в межах 1-2 годин; ХІХС – СК-МВ в сироватці крові трупів у осіб, що померли від хронічної ішемічної хвороби серця (група порівняння); ГІХС – СК-МВ в сироватці крові трупів у осіб, що померли від гострої ішемічної хвороби серця (група порівняння).

На представленому графіку проведено порівняння між групами для показника СК-МВ, використовуючи ранговий тест Вілкоксона із поправкою Бонферроні для множинних порівнянь. Для кожної пари вказано скориговане р-значення та статус "sign" (значуще) або

"Non-sign" (незначуще). Оцінка проводилась на основі Wilcoxon rank sum test, що підходить для непараметричних розподілів даних, поправка Бонферроні контролює ризик хибно-позитивних результатів. Результати дослідження представлено у таблиці:

Групи	р-значення	Інтерпретація
Перша vs Друга	0.017197	Тенденція .
Перша vs Третя	2.8e-05	Дуже значуще**
Перша vs ХПС	0.021551	Тенденція .
Перша vs ГХС	1	Незначуще
Друга vs Третя	0.000381	Дуже значуще**
Друга vs ХПС	13.141	Тенденція .
Друга vs ГХС	1	Незначуще
Третя vs ХПС	0.007362	Значуще*
Третя vs ГХС	1	Незначуще
ХПС vs ГХС	1	Незначуще

Враховуючи вказані вище дані, спостерігаються значущі відмінності ($p < 0.001$) між першою та третьою, а також між другою та третьою групами, що свідчить про суттєво різні рівні СК-МВ у цих групах. Між третьою групою та ХІХС різниця також є статистично значущою ($p < 0.01$). Деякі порівняння мають тенденцію до значущості ($p < 0.05$; позначено крапкою). В решті пар, зокрема усі порівняння із ГІХС та між самими групами із низькими рівнями СК-МВ, розбіжності незначущі, тобто у цих випадках показник СК-МВ не розрізняється достовірно.

Отже, приходимо до висновків, що помітні статистично значущі відмінності для показника СК-МВ в основному між групами із низькими значеннями (перша, друга, третя, ХІХС), що може свідчити про різні ступені ураження м'язів та про різний термін антемортального періоду. Показник СК-МВ у групі ГІХС достовірно не відрізняється від інших груп, хоча на попередньому графіку показник мав найвищу медіану СК-МВ.

Отримані результати демонструють наявність клінічно релевантних градієнтів секреції СК-МВ між окремими групами та можуть бути застосовані для судово-медичної оцінки тривалості антемортального періоду у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу, за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин), в межах 1-2 годин.

Висновки: отримані результати (критерій Крускала-Уоліса та ранговий тест Вілкоксона із поправкою Бонферроні) демонструють наявність чітких та клінічно релевантних градієнтів секреції СК між окремими групами, підтверджуючи гіпотезу про різні механізми регуляції у клінічних підгрупах та можуть бути застосовані для поліпшення ефективності діагностики судово-медичного визначення давності механічної травми за показниками кількісного рівня СК з метою визначення тривалості антемортального періоду у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми в межах 1-2 годин.

Отримані результати (критерій Крускала-Уоліса та ранговий тест Вілкоксона із поправкою Бонферроні) демонструють наявність чітких та клінічно релевантних градієнтів секреції СК-МВ між окремими групами, підтверджуючи гіпотезу про різні механізми регуляції у клінічних підгрупах та можуть бути застосовані для поліпшення ефективності діагностики судово-медичного визначення давності механічної травми за показниками кількісного рівня СК-МВ з метою визначення тривалості антемортального періоду у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу, за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин), в межах 1-2 годин.

РОЗДІЛ 6
ВИВЧЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ N-КІНЦЕВОГО ПОЛІПЕПТИДУ
МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ГОРМОНУ (NT-PRO BNP) В
ПЛАЗМІ КРОВІ ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Останніми роками, набувають все більшої популярності серед кардіологів та біохіміків дослідження натрійуретичного пептиду (НУП). Механізм його дії на організм пов'язаний із суттєвим впливом на ендокринну, серцево-судинну та сечову системи [7, 17, 18, 20, 25, 37, 38, 107, 110].

За даними дослідників із різних країн, підвищення секреції BNP і proBNP відбувається у відповідь на розтягнення окремих ділянок міокарда внаслідок збільшення діастолічного тиску (Levin E., Gardner D., Samson W., 1998). Оскільки секреція цих пептидів шлуночками серця тісно пов'язана зі ступенем розтягнення міокардіальних волокон, показники BNP і proBNP широко використовують у кардіологічній практиці для діагностики серцевої недостатності [7, 15, 17, 18, 20, 25, 37, 38, 107, 110].

Незважаючи на те, що NT-proBNP широко використовують у кардіології, однак деякі американські вчені вважають, що NT-proBNP є не лише показником серцевої недостатності, але й може бути показником стресової реакції серця на гемодинамічні зміни в організмі (Pelinka L., Toegel E., Mauritz W., Redl H., 2003; Daniels L.B., Maisel A.S., 2007).

Якщо розглядати секрецію NT-proBNP в кардіоміоцитах як реакцію серця на такий стресовий чинник як крововтрата внаслідок механічної травми, то його кількісні показники можна буде застосовувати і у дослідженнях тривалості антемортального періоду при травмі, яка пов'язана із значною крововтратою.

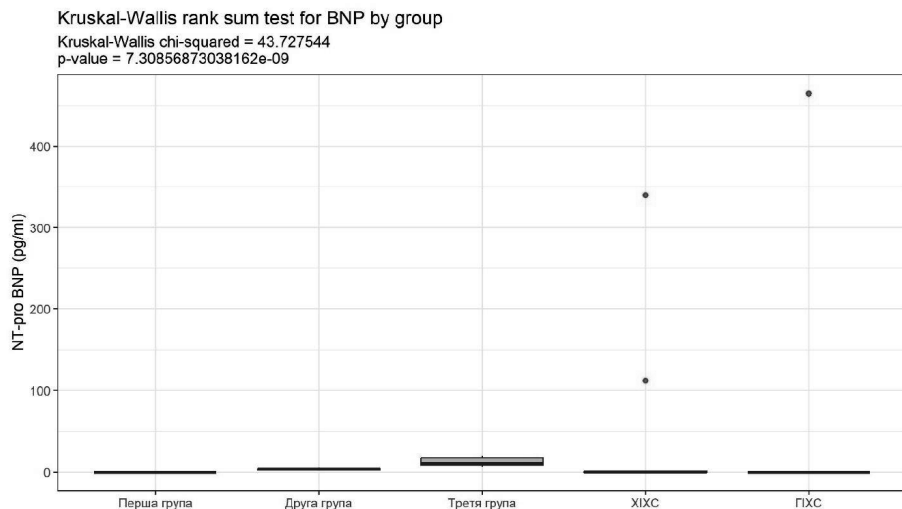
Існують певні кардіологічні напрями наукових досліджень, пов'язані із виявленням надмірної секреції NT-proBNP при різних серцевих патологіях. Однак, ці дослідження не висвітлюють всіх питань щодо визначення тривалості антемортального періоду з метою застосування їх у судово-медичній практиці. Інших наукових праць, які б досліджували вплив зміни NT-proBNP у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми, у тому числі в ранній антемортальний період, немає.

Це стало передумовою для проведення комплексного наукового дослідження, пов'язаного із виявленням вказаних біологічно-активних речовин в сироватці та плазмі крові з метою організації поліпшення ефективності судово-медичної діагностики визначення тривалості перебігу травматичного процесу в ранній термін антемортального періоду. Тому, метою дослідження стало визначення рівня NT-proBNP в сироватці крові у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу, за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин), в межах 1-2 годин. Група контролю включала випадки смерті від ХІХС та ГІХС.

Нижче представлено статистичні дані за допомогою Pairwise Wilcoxon Rank Sum Tests.

Оскільки при багатократних порівняннях ризик помилкових висновків зростає, застосовується поправка Бонферроні – одна з найбільш консервативних і водночас найпростіших корекцій, яка забезпечує контроль сумарної ймовірності помилки першого роду. Таким чином, кожна група порівнювалась з кожною, включно з контрольною, і отримані р-значення коригувались пропорційно кількості проведених тестів. Для кожного числового показника формувались окремі графічні представлення (наприклад, боксплоти або рангові діаграми), а також надавались текстові інтерпретації результатів моделей.

Графік порівняння рівня NT-proBNP між різними групами, використовуючи критерій Крускала-Уоліса для непараметричного аналізу розбіжностей



*Перша група – NT-proBNP в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу; друга група – NT-proBNP в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин); третя група – BNP в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми в межах 1-2 годин; XIXC – NT-proBNP в сироватці крові трупів у осіб, що померли від хронічної ішемічної хвороби серця (група порівняння); ГХС – NT-proBNP в сироватці крові трупів у осіб, що померли від гострої ішемічної хвороби серця (група порівняння).

На графіку представлено результати порівняння рівнів NT-proBNP (натрійуретичного пептиду) у різних групах за допомогою критерію Крускала-Уоліса. Аналіз охоплює групи: Перша група, Друга група, Третя група, XIXC, GXС. Значення критерію Крускала-Уоліса: 43.73 (дуже висока), що свідчить про суттєві розбіжності між групами, р-значення = 7.31×10^{-9} , тобто різниця між групами є статистично високодостовірною і ймовірність випадкової помилки майже нульова.

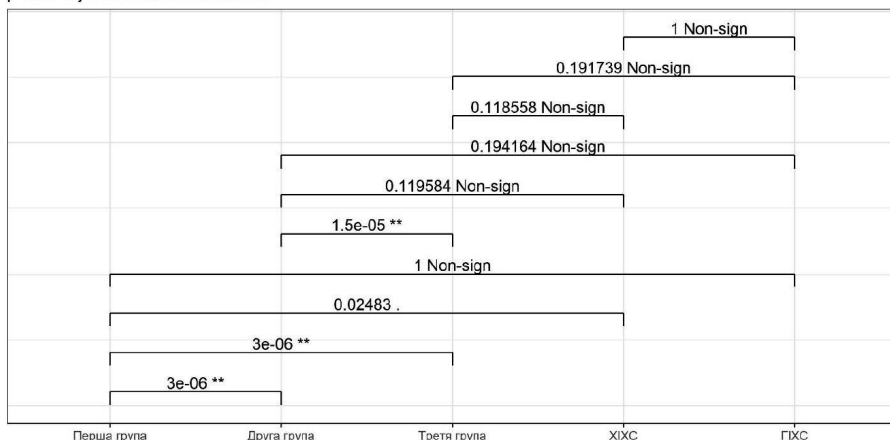
Результати дослідження показали, що Перша, Друга та XIXC групи мають дуже низькі рівні NT-proBNP. Третя група демонструє незначне підвищення, але без окремих екстремальних значень. В групах XIXC та GXС відзначаються екстремально високі значення NT-proBNP (червоні точки досягають 300-450 пг/мл), що свідчить про гостре або виражене ураження серцевого м'язу.

Отже, виявлені статистично значущі відмінності у групі контролю, однак в інших групах рівні NT-proBNP залишаються низькими, тому є діагностично незначимими для визначення терміну антемортального періоду у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу, за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин), в межах 1-2 годин.

Нижче представлено графік проведення порівняння між групами для показника NT-proBNP, використовуючи ранговий тест Вілкоксона із поправкою Бонферроні для множинних порівнянь:

Difference between groups for BNP

Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test with continuity correction
p-value adjustment method: bonferroni



*Перша група – BNP в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебути; друга група – BNP в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин); третя група – BNP в сироватці крові трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми в межах 1-2 годин; ХІХС – BNP в сироватці крові трупів у осіб, що померли від хронічної ішемічної хвороби серця (група порівняння); ГІХС – BNP в сироватці крові трупів у осіб, що померли від гострої ішемічної хвороби серця (група порівняння).

На представленому графіку проведено порівняння між групами для показника BNP, використовуючи ранговий тест Вілкоксона із поправкою Бонферроні для можливих порівнянь. Для кожної пари вказано скориговане р-значення та статус "sign" (значуще) або "Non-sign" (незначуще). Оцінка проводилась на основі Wilcoxon rank sum test, що підходить для непараметричних розподілів даних, поправка Бонферроні контролює ризик хибно-позитивних результатів. Результати дослідження наведено у таблиці:

Групи	р-значення	Інтерпретація
Перша vs Друга	3e-06	Дуже значуще**
Перша vs Третя	3e-06	Дуже значуще**
Перша vs ХІХС	0.02483	Тенденція .
Перша vs ГІХС	1	Незначуще
Друга vs Третя	1.5e-05	Дуже значуще**
Друга vs ХІХС	0.119584	Незначуще
Друга vs ГІХС	0.194164	Незначуще
Третя vs ХІХС	0.118558	Незначуще
Третя vs ГІХС	0.191739	Незначуще
ХІХС vs ГІХС	1	Незначуще

Враховуючи вказане вище, приходимо до висновків, що результати дослідження показують найбільш значущі відмінності ($p < 0.001$), які спостерігаються між Першою, Другою та Третьою групами, тобто у всіх комбінаціях між цими трьома групами. Також, між Першою групою та ХІХС існує тенденція до статистичної значущості ($p = 0.02483$). Всі порівняння, що включають групи ХІХС і ГІХС з іншими, не є статистично значущими ($p > 0.05$), тобто BNP у цих групах не відрізняється достовірно між собою та з іншими групами. Результати свідчать, що значимі відмінності у рівнях BNP переважно виявляються

між основними (контрольними або порівняльними) групами.

Отже, беручи до уваги найбільш значущі відмінності ($p < 0.001$), які спостерігались між Першою, Другою та Третьою групами, тобто у всіх комбінаціях між цими трьома групами, то показники NT-proBNP можуть враховуватись при судово-медичній оцінці терміну антемортального періоду у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу, за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин), в межах 1-2 годин.

Висновки: отримані результати (критерій Крускала-Уоліса) демонструють низькі рівні NT-proBNP, тому показник NT-proBNP є діагностично незначимим для визначення терміну антемортального періоду у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу, за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин), в межах 1-2 годин.

Отримані результати (ранговий тест Вілкоксона із поправкою Бонферроні) демонструють наявність чітких та клінічно релевантних градієнтів секреції NT-proBNP між окремими групами, підтверджуючи гіпотезу про різні механізми регуляції у клінічних підгрупах та можуть бути застосовані для поліпшення ефективності діагностики судово-медичного визначення давності механічної травми за показниками кількісного рівня NT-proBNP з метою визначення тривалості антемортального періоду у трупів осіб, смерть яких настала від механічної травми безпосередньо після травми з мінімальною тривалістю перебігу, за короткий проміжок часу (в межах десятків хвилин), в межах 1-2 годин.

РОЗДІЛ 7 ОРГАНІЗАЦІЙНІ АСПЕКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ БІОХІМІЧНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ В БЮРО СУДОВО-МЕДИЧНИХ ЕКСПЕРТИЗ

Для визначення тривалості антемортального періоду та давності заподіяння ушкоджень внаслідок різних видів механічної травми у судово-медичній експертизі застосовують гістологічні методи дослідження. Однак, такі методи потребують відповідної підготовки матеріалу, що значно затягується у часі та іноді, через надмірну завантаженість судово-медичного гістологічного відділення, становить більше 1 місяця. Тому, судово-медичний експерт немає можливості швидко діагностувати тривалість антемортального періоду у межах перших годин після механічної травми, поки не отримає результати гістологічного дослідження.

Проведене наукове дослідження, результати якого висвітлені у даній монографії, дає змогу комплексно охарактеризувати системну реакцію організму на механічну травму та визначити закономірності її розвитку у найкоротші часові проміжки антемортального періоду. Встановлено, що нейроендокринні, біохімічні й морфологічні зміни формують послідовну фазність ранньої відповіді, у центрі якої перебуває активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.

Отримані результати біохімічних досліджень показали, що прокальцитонін (PCT) є інформативним показником ранньої фази реакції організму, оскільки його значення демонструють достовірні та клінічно значущі відмінності між групами, що відповідають різним часовим проміжкам після травми. Поступове підвищення рівнів креатинкінази (СК) та її МВ-фракції (СК-МВ) також відображає інтенсивність гострого ушкодження, дозволяючи оцінити проміжки від кількох десятків хвилин до перших годин після травми.

Водночас динаміка АКТГ підтверджує його роль як особливо чутливого маркера активації стресової відповіді, що виникає в організмі одразу після механічного впливу й може бути використана для визначення мінімальної тривалості перебування травматичного процесу.

Значущим доповненням є встановлені закономірності щодо концентрацій NT-proBNP, які відображають ступінь системного навантаження, особливо при поєднаних механічних ушкодженнях.

Результати наукового дослідження демонструють доцільність впровадження у практичну діяльність судово-медичних експертів біохімічних методів дослідження з метою покращення діагностики визначення антемортального періоду у межах перших годин після механічної травми. Це дозволяє розширити можливості сучасної судово-медичної експертизи та забезпечити швидкість та точність встановлення часових характеристик виникнення ушкоджень у перші години антемортального періоду.

Отже, впровадження біохімічних методів дослідження у ДСУ «Бюро судово-медичної експертизи» є перспективним напрямом. Однак, варто зауважити, що станом на 2026 рік у ДСУ «Бюро судово-медичної експертизи» є лише судово-медичні гістологічні відділення та відсутні підрозділи, які б займались біохімічними методами дослідження. Проте, запровадження таких підрозділів у ДСУ «Бюро судово-медичної експертизи» є важливим кроком для розвитку сучасної діагностики у судово-медичній діяльності.

ВИСНОВКИ

1. Проведений комплексний аналіз системної реакції організму на механічну травму показав, що нейроендокринні, біохімічні та морфологічні зміни мають чітку фазність і можуть бути використані для встановлення тривалості антемортального періоду у межах перших годин після ушкодження. Ключовою ланкою у формуванні ранньої відповіді є активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.

2. Морфологічні ознаки (зокрема динаміка деліпідазації та ліпідазації кори надниркових залоз) підтверджують наявність ранніх адаптаційних змін, що дозволяють оцінювати життєвість і часову характеристику травматичного процесу. Ці зміни є послідовними та відтворюваними у різних механічних ушкодженнях.

3. Дослідження прокальцитоніну (PCT/RST) виявило достовірні та клінічно значущі відмінності між групами, що характеризують різні інтервали після травми.

Зростання PCT у перші 1-2 години після ушкодження дозволяє використовувати його як інформативний маркер для оцінки тривалості антемортального періоду.

4. Кількісний аналіз креатинкінази (СК) та її МВ-фракції (СК-МВ) показав високе діагностичне значення при оцінці ультраранніх термінів після травми – від десятків хвилин до 1-2 годин. Виявлені градієнти активності відображають інтенсивність ушкодження та дозволяють диференціювати механізми регуляції у клінічних підгрупах.

5. Вивчення АКТГ підтвердило наявність стійких та статистично значущих контрастів між групами, що підкреслює його роль як чутливого маркера ранньої стресової відповіді.

Динаміка рівня АКТГ може застосовуватися для визначення мінімальної тривалості перебігу травматичного процесу в антемортальному періоді.

6. NT-proBNP продемонстрував потенційну діагностичну значущість у випадках поєднаної механічної травми, особливо при ушкодженні грудної клітки. Його підвищення корелює з системним навантаженням, яке формується у перші години після травми.

7. Статистичний аналіз (критерій Крускала–Уоліса та тест Вілкоксона з поправкою Бонферроні) підтвердив наявність чітких та клінічно релевантних градієнтів для всіх досліджених маркерів. Це засвідчує їхню ефективність як об'єктивних інструментів для судово-медичного визначення давності механічної травми.

8. На основі отриманих даних оцінки давності механічної травми з використанням PCT, СК, СК-МВ, АКТГ та NT-proBNP значно підвищує точність визначення тривалості антемортального періоду у перші години після ушкодження.

9. Створена та зареєстрована комп'ютерна програма для інтерпретації біохімічних показників забезпечує стандартизацію оцінки та мінімізацію суб'єктивних помилок у судово-медичній практиці. Впровадження програми та методики в бюро судово-медичної експертизи й освітній процес підтверджує їхню практичну цінність.

10. Узагальнення результатів дослідження дозволило сформулювати науково-обґрунтовану систему ранньої біохімічної діагностики давності механічної травми, яка розширює можливості сучасної судово-медичної експертизи та підвищує точність встановлення часових характеристик виникнення ушкоджень, а також демонструє доцільність створення в ДСУ «Бюро судово-медичної експертизи» окремого структурного підрозділу, у якому б впроваджувались біохімічні методи дослідження.

ПУБЛІКАЦІЇ

1. Ергард Н.М. Діагностичне значення мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) для оцінки тривалості антемортального періоду при травмі у судово-медичній практиці. Український журнал Медицини, Біології та Спорту. Миколаїв, 2018. Т. 3, № 4 (13). С. 25-27. Фахове видання (категорія В)
2. Ергард Н.М., Біляков А.М. Роль постмортальної біохімії в судово-медичній діагностиці механічної травми (огляд літератури). Медична наука України. 2023. Т. 19, № 1. С. 104-114. Фахове видання (категорія Б)
3. Erhard N., Biliakov A., Volobueiv O. Establishment of lifetime and prescription of injury in forensic medical practice (literature review). Медичні перспективи. 2022. Т. 27, № 2. С. 34-38. Web of Science (категорія А)
4. Ергард Н.М., Чижевський В.В. Свідцтво про реєстрацію авторського права на твір № 127802 від 24.06.2024 року – Комп'ютерна програма «Судово-медичне визначення давності механічної травми за біохімічними показниками»
5. Ергард Н.М., Кубаля С.М., Кулій О.І. Діагностичне значення мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) для судово-медичної оцінки травми// Le tendenze e modelli di sviluppo della ricerche scientifici: Raccolta di articoli scientifici «ΛΟΓΟΣ» con gli atti della Conferenza scientifica e pratica internazionale (Т. 2), 13 marzo. 2020. Roma, Italia: Piattaforma scientifica europea. 2020. Pp. 112-113.
6. Ергард Н., Кубаля С., Миколюк В., Ситник Ю., Богдаш В., Селін В. Діагностичне значення креатинкінази-МВ для судово-медичної оцінки тривалості перебігу травми в антемортальному періоді // Modern science: problems and innovations. Cognum Publishing House. Stockholm, Sweden. 2020. Pp. 114 -118.
7. Ергард Н., Кубаля С., Миколюк В., Ситник Ю., Богдаш В., Селін В., Кулій О. Діагностичне значення лактатдегідрогенази для судово-медичної оцінки тривалості перебігу травми в антемортальному періоді // Perspectives of world science and education. Cognum Publishing House. Osaka, Japan. 2020. Pp. 296-300.
8. Ергард Н., Кубаля С., Миколюк В., Ситник Ю., Богдаш В., Селін В., Кулій О. Діагностичне значення тропоніну I для судово-медичної оцінки тривалості перебігу травми в антемортальному періоді // Innovative development of science and education. Cognum Publishing House. Athens, Greece. 2020. Pp. 79-84.
9. Ергард Н., Кубаля С., Ситник Ю., Богдаш В., Селін В. Впровадження новітніх наукових методів судово-медичної діагностики давності заподіяння механічної травми // Наукові досягнення медичної галузі та фармації країн ЄС. Ченстохова, Республіка Польща. 2021. Pp. 49-52.
10. Ергард Н., Кубаля С., Ситник Ю., Шевчук В. Діагностичне значення адренокортикотропного гормону для судово-медичної оцінки давності заподіяння механічної травми // I International Scientific and Theoretical Conference «Formation of innovative potential of world science». Тель-Авів, ISR. 2021. Pp. 112-114. DOI: <https://doi.org/10.36074/scientia -07.05.2021>
11. Ергард Н., Гаврильченко М.О. Ефективність використання Судана-III для визначення площі деліпідизації кори надниркових залоз при механічній травмі // II Міжнародна науково-практична конференція «Modern science: concepts, theories and methods of basic and applied research». Вінниця-Відень, ISR. 2021. Pp. 532-535. <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/grail -of-science/issue/view/24.12.2021>
12. Ергард Н., Нікітін М., Кулій О. Участь кори надниркових залоз в системній реакції організму на механічну травму// Actual trends in science and practice. Abstracts of VIII International Scientific and Practical Conference. Geneva, Switzerland. 2022 (28.02-02.03.) Pp. 85-88. URL: <https://eu -conf.com>
13. Ергард Н., Кубаля С.М., Богдаш В.В., Андрейко А. Співвідношення розмірів площі деліпідизації до площі ліпідизації кори надниркових залоз в залежності від причини

смерті як прояв системної реакції організму на механічну травму // Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the III International Scientific and Theoretical Conference (Vol. 3), May 6, 2022. Vilnius, Republic of Lithuania: European Scientific Platform. Pp. 51-53.

14. Ергард Н., Біляков А.М., Нікітін М.В., Кулій О.І., Андрейко А.Б. Актуальні судово-медичні питання встановлення тривалості життя людини після отримання нею механічної травми // Modern science: innovations and prospects. Proceedings of the 9th International scientific and practical conference. SSPG Publish. Stoc kholm, Sweden. 2022. Pp. 112-116.

15. Ергард Н., Біляков А.М., Ситник Ю.В., Селін В.С., Андрейко А.Б. Судово-медичне визначення тривалості перебігу травматичного процесу в ранній термін антемортального періоду (1-2 години) // Eurasian scientific discussions. Proceedings of the 5th International scientific and practical conference. Barca Academy Publishing. Barcelona, Spain. 2022 (05.06.-07.06.) Pp. 144-148.

16. Ергард Н., Біляков А.М., Нікітін М.В., Кулій О.І., Миколюк В.В. Механічна травма: судово-медичні аспекти // International scientific innovations in human life. Proceedings of the 12th International scientific and practical conference. Cognum Publishing House. Manchester, United Kingdom. 2022. Pp. 89-94.

17. Ергард Н.М., Гаврильченко М.О., Кубаля С.М. Біохімічні методи досліджень в судово-медичній діагностиці травми: практична значимість // «Theory and Practice of Modern Science» Proceedings of the V International Scientific and Theoretical Conference, May 12, 2023. Kraków, Republic of Poland: European Scientific Platform, 12.05.2023. Pp. 168-170. URL: <https://doi.org/10.36074/scientia-12.05.2023>

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Біляков АМ. Кортизол та прегненолон як діагностичні критерії визначення тривалості вмирання людини в ранній термін антемортального періоду. *Морфологія*. 2012; 6(4): 18-21.
2. Біляков АМ. Особливості встановлення тривалості перебігу смертельної механічної травми за співвідношенням вмісту кортизол/кортизон в тканині наднирників людини. *Морфологія*. 2013; 7(2): 95-97.
3. Біляков АМ. Визначення діагностичних критеріїв для встановлення травматичного генезу смерті та тривалості перебігу смертельної механічної травми за коефіцієнтом співвідношення вмісту ефіри холестерину /холестерин в тканині наднирників людини. *Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М.І. Пирогова*. 2013; 17(1): 8-10.
4. Біляков АМ. Діагностичні критерії вмісту холестерину в тканині наднирників людини для визначення тривалості перебігу смертельної травми. *Вісн. Морфології*. 2013; 19(1): 141-144.
5. Боярчук ОД. *Біохімія стресу: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. Держ. закл. «Луган. нац. ун-т імені Тараса Шевченка»*. Луганськ : Вид-во ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка», 2013. 177 с.
6. Ватутін НТ. *Кардіологія*. Донецьк: Каштан, 2008. 446 с.
7. Герасименко Л.О. Psychosocial aspects of adjustment disorders in women. *Psychiatry, psychotherapy, and clinical psychology*. 2018; 1: 40-45.
8. Герасименко Л.О. Фактори психотравми у жінок з посттравматичним стресовим розладом. *Архів психіатрії*. 2017; 1: 62-63.
9. Герасименко Л. О. Посттравматичний стресовий розлад. *НейроNEWS: психоневрологія та нейропсихіатрія*. 2021; 8: 27-32.
10. Герасименко Л.О., Скрипніков А.М., Ісаков Р.І. Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. *Посттравматичний стресовий розлад: навч. посіб. К.: ВСВ «Медицина», 2023. 120 с.*
11. Гринь К.В., Скрипніков А.М., Мартиненко Я.П. *Терапевтичні аспекти лікування посттравматичних стресових розладів та розладів адаптації // Психіатрія XXI століття: проблеми та інноваційні рішення: м-ли наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Київ, 27-29 квітня 2017 року*. 2017. Т. 23, № 1(88). С. 79.
12. Губін М.В., Сокол В.К., Леонтьев П.О., Каплуновський П.А. Закрита травма грудної клітини зі збереженням цілості ребер при судово-медичній оцінці її тяжкості. *Буковинський медичний вісник*. 2022; 26(3): 25-29.
13. Дунаєв О.В., Михайличенко Б.В., Сулоєв К.М. Дослідження особливостей біологічних тканин людини з метою визначення давності настання смерті і заподіяння механічних ушкоджень. *Український медичний альманах*. 2012; 15(6): 52-53.
14. Ергард Н., Кубала С., Ситник Ю., Богдаш В., Селін В. Впровадження новітніх наукових методів судово-медичної діагностики давності заподіяння механічної травми // *Наукові досягнення медичної галузі та фармації країн ЄС*. Ченстохова, Республіка Польща. 2021. Рр. 49-52.
15. Ергард Н.М., Біляков А.М. Роль постмортальної біохімії в судово-медичній діагностиці механічної травми (огляд літератури). *Медична наука України*. 2023. Т. 19, № 1. С. 104-114.
16. Ергард Н.М., Кубала С.М., Кулій О.І. Діагностичне значення мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) для судово-медичної оцінки травми// *Le tendenze e modelli di sviluppo della ricerche scientifici: Raccolta di articoli scientifici «ΛΟΓΟΣ» con gli atti della Conferenza scientifica e pratica internazionale (T. 2), 13 marzo. 2020. Roma, Italia: Piattaforma scientifica europea*. 2020. Рр. 112-113.
17. Ергард Н., Кубала С., Миколюк В., Ситник Ю., Богдаш В., Селін В. Діагностичне значення креатинкінази-МВ для судово-медичної оцінки тривалості перебігу травми в

антемортальному періоді // Modern science: problems and innovations. Cognum Publishing House. Stockholm, Sweden. 2020. Pp. 114-118.

18. Ергард Н.М. Діагностичне значення мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) для оцінки тривалості антемортального періоду при травмі у судово-медичній практиці. Український журнал Медицини, Біології та Спорту. Миколаїв. 2018; 4 (13), 3: 25-26.

19. Ергард Н.М. Судово-медичне визначення зажиттєвості підвищення за кількісною оцінкою стероїдогенезу глюкокортикоїдів у надниркових залозах: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.25. Національний медичний ун-т ім. О.О. Богомольця. Харків: 2017; 20 с.

20. Животовська Л.В., Скрипніков А.М., Сокол А.А., Бойко Д.І. Афективні порушення при віддалених наслідках посттравматичного стресу. Вісник проблем біології та медицини, 2019. Вип. 1, Т. 1 (148). С. 32-36.

21. Зеленько О.А. Вплив комбінованої дії стрес-факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму // Фізіол. Журнал. – 2002. – Т.48. – №2. – С. 97-98.

22. Золотухин С.Е. Травматична хвороба у шахтарів глибоких вугільних шахт Донбасу: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Одеса, 2000.

23. Зуєва Н.А., Єфімов А.С. Натрійуретичний пептид – незалежний предиктор серцево-судинних захворювань у хворих на цукровий діабет. Лікарська справа, 2006. 3: 25-7.

24. Калинкін О.Г., Курапов Є.П., Гридасова Є.І., Калинкін А.О. Політравма з позиції синдрому запальної відповіді. Лікувальна тактика. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. Матеріали IV Національного конгресу анестезіологів України. Донецьк, 13-17 вересня. 2004. № 2 (Д). С. 321-324.

25. Кумар В., Аббас А.К., Астер Дж.К. Основи патології за Роббінсом: пер. 10-го англ. вид.: 2 т. Т.1. К.: ВСВ «Медицина», 2019. XII, 420 с.

26. Кумар В., Аббас А.К., Астер Дж.К. Основи патології за Роббінсом: переклад 10-го англ. вид.: у 2 т. Т.2. К.: ВСВ «Медицина», 2020. XII, 532 с.

27. Марковський В.Д., Туманський В.Д., Сорокіна І.В. Патоморфологія: нац. підруч. К.: ВСВ «Медицина». 2015. 936 с.

28. Медицина за Девідсоном: принципи і практика: посібник: пер. 23-го англ. вид.: у 3 т. Т. 2 / за ред. Стюарта Г. Ралстона, Яна Д. Пенмана, Марка В. Дж. Стрекена, Річарда П. Гобсона. К.: ВСВ «Медицина», 2021. ххii, 778 с.

29. Медична фізіологія за Гайтоном і Голлом: підручник: пер. з англ. 14-го вид.: у 2 т. Т.2 / Джон Е. Голл, Майкл Е. Голл; наук. ред. укр. вид. Степан Виндзюк та ін. К.: ВСВ «Медицина», 2022. хii, 572 с.

30. Остапченко Л.І., Синельник Т.В., Рибальченко Т.В., Рибальченко К.В. Біохімічні механізми апоптозу: навч. посіб. К.: ИПЦ «Київський університет», 2018. 310 с.

31. Регада М.С. Невідкладні стани. Львів, 2004. 587 с.

32. Рой Л. Елсон, Кайі Г. Ган, Кемпелл Джон Е. Догоспітальна допомога при травмах. International Trauma Life Support: пер. з англ. 9-го вид.; наук. ред. пер.: О.А. Волосовець. К.: ВСВ «Медицина», 2023. 440 с.

33. Федонюк Я.Л. Анатомія та фізіологія з патологією. Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. 676 с.

34. Філімонов В.І., Маракушин Д.І. Клінічна фізіологія: підручник; за ред. К.В. Тарасової. 2-е вид., переробл. і доповн. К.: ВСВ «Медицина». 2022. 776 с.

35. Філімонов В.І. Фізіологія людини: підручник. К.: ВСВ «Медицина». 4-те видання, 2021. 488 с.

36. Франкова І.О. Життя на межі: стрес, травма та психопатія. *Neuro news*, 2017. Т. 3, № 87. С. 20-25.

37. Хаустова О.О., Трачук Л.Є. Посттравматичний стресовий розлад: історичний аспект. *Архів психіатрії*, 2015. Том 21, № 1. С. 6-11.

38. Шеданія В.О. Ендокринно-вегетативні кореляції експериментального стресу / В.О. Шеданія, Н.І. Пандікідіс // *Фізіол. журнал.* – 2002. – Т. 48, №2. – С. 117.

30. Шелестова О.В. Розлади адаптації як наслідок впливу стресу. Медична психологія, 2016. № 4. С. 74-77.
40. Alberdi F., Garcia I., Atutxa L., Zabarte M. Epidemiology of Severe Trauma. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 2014. 38, no. 9 (December): 580-88.
41. Angus D.C., Wax R.S. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med.*, 2001. 29 (7 Suppl): S. 109-116.
42. Ang D., Kurek S., McKenney M., Norwood S., Kimbrell B., Barquist E., Lui H., O'Dell A., Ziglar M., Hurst J. Outcomes of Geriatric Trauma Patients on Preinjury Anticoagulation: A Multicenter Study. *The American Surgeon*, 2017. 83, no. 6 (June): 527-35.
43. Asen D. Vital spots, mortal wounds, and forensic practice: Finding cause of death in nineteenth-century China / D. Asen // *EASTS*. – 2009. – Vol. 3. – P. 453-474.
44. Association A.P. *Clinical Practice Guideline for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder 450 (PT SD) in Adults APA*, 2017.
45. Astashki OG. Value the importance of biochemical studies for practical forensic-medical expert examination, 2008. 4: 19-22.
46. Astashki OG. Forensic biochemistry-past, present and future, 2010. 1: 5-6.
47. Automated extracti on of DNA from blood and PCR setup using a tecan freedom EVO liquid handler for forensic genetic STR typing of reference samples / M. Stangegaard, T.G. Froslev, R. Frank-Hansen [et al.] // *J. Labor. Automation*. – 2011. – Vol. 16, N 2. – P. 134-140.
48. Badjatia N., Carney N., Crocco T.J., Fallat M.E. et. al. Guide lines for Prehospital Management of Traumatic Brain Injury 2nd Edition. *Prehospital Emergency Care*, 2008. 12 (Suppl. 1): S1-S52.
49. Bajaj J.S., Sikaroodi M., Fagan A. et. al. Posttraumatic Stress disorder is associated with altered gut microbiota at mod ulates cognitive performance i veterans with cirrhosis. *Am J. Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019. 317: G661-G669.
50. Bacha E.A., Mathisen D.J., Grillo H.C. Airway trauma. *Cardiothoracic trauma*. London: Arnold, 2018. P. 265-79.
51. Bancos I., Hahner S., Tomlinson J. et al. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015. 3:216 -226.
52. Bansal Y.S., Kumar S., Rao M.G. Intrauterine Fetal Death in Gunshot Injury to the Gravid Uterus: Forensic Perspective. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2015. 9, no. 8 (August): HD01-HD02.
53. Bartz S., Chambers C., Chan C.M. et al. (Eds.) *Endocrine disorders. Current Diagnosis & Treatment: Pediatrics*. 25th ed. McGraw-Hill. 2020.
54. Becker K.L., Nylén E.S. et a l. Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis. *J Endotoxin Res.*, 2003. 9(6): 367-374.
55. Becker K., Muller B., Nylén E. et al. Calcitonin gene family of peptides. In: Becker K, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: J.B Lippincott, 2001. p. 520-34.
56. Becker K.L., Snider R., Nylén E. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations *Crit Care Med.*, 2008. 36(3): 941-952.
57. Becker K.L., Nylén E.S., White J.C. et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2004. 89(4):1512-1525.
58. Biliakov A.M. Significance of the quantitative cerebrospinal fluid content of catecholamines in the diagnosis of asphyxia in hanging. *Lik Sprava*. – 2002. – №5. – P. 41-43.
59. Birmes P. Biological factors of post traumatic stress: neuroendocrine aspects/ P. Birmes, M. Escande, P. Gourdy, L. Schmitt// *Encephale*. – 2000. – V.26. –№6. – P. 55-61.
60. Blanchard I.E., Ahmad A., Tang K.L. et. al. The Effectiveness of Prehospital Hypertonic Saline for Hypotensive Trauma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Emergency Medicine*, 2017. 17, no. 35. <https://doi.org/10/1186/s12873 -017-0146 -1>.
61. Bohuon C. A Brief history of procalcitonin. *Intensive Care Medicine*, 2000. 26: S146-

S147.

62. Bonne O. Prospective evaluation of plasma Cortisol in recent trauma survivors with posttraumatic stress disorder [In process Citation]/ O. Bonne, D. Brandes, R. Segman, R. Yehuda// *Psychiatry Res.* – 2003. – V.119. – №1-2. – P. 171-175.

63. Breeze M.J., Penn-Barwell J.G., Keene D., Jeyanathan J., Mahoney P.F. *Ballistic Trauma: A Practical Guide*. 4th ed. Cham, Switzerland: Springer International, 2017.

64. Bulger E.M., May S., Kerby J.D., Emerson S. et. al. Out-of-Hospital Hypertonic Resuscitation After Traumatic Hypovolemic Shock: A Randomized, Placebo Controlled Trial. *Annals of Surgery*, 2011. 253, no. 3 (March): 431-41.

65. Butler Jr., Blackburn L.H. Battlefield Trauma Care Then and Now: A Decade of Tactical Combat Casualty Care. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2012. 73, no. 6 (December): 395-402.

66. Butterfield M.I. Post traumatic stress disorder in women: current concepts and treatments/ M.I. Butterfield, M. Becker, C.E. Marx// *Curr. Psychiatry Rep.* – 2002. – V.4. – №6. – P. 474-486.

67. Can immunohistochemistry quantification of Cathepsin –D be useful in the differential diagnosis between vital and post-mortem wounds in humans? / M. Montisci , M. Corradin , L. Giacomelli [et al.] // *Med. Sci. Law.* – 2014. – Vol. 54, N 3. – P. 151-157.

68. Carrion V.G. Diurnal salivary cortisol in pediatric posttraumatic stress disorder/ V.G. Carrion, C.F. Weems, R.D. Ray, B. Glaser// *Biol.Psychiatry.* – 2002. – V. 51. – №7. – P. 575-582.

69. Carvajal-Zarrabal O., Hayward-Jones P.M., Nolasco-Hipolito C. et. al. Use of cardiac injury markers in the postmortem diagnosis of sudden cardiac death. *Journal Forensic Science*, 2017. 62. Pp. 1332-1335.

70. Castelli G.P., Pognani C., Cita M., Paladini R. Procalcitonin as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (6): 1845-1849.

71. Castiglioni C., Baumann P., Fracasso T. Acute pulmonary emphysema in death by hanging: a morphometric digital study. *International Journal of Legal Medicine*. 2016. Vol. 130, No. 5, P. 1281-1285. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00414-016-1418-0>.

72. Charles P.E., Ladoire S., Aho S. et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis.*, 2008. 8:38.

73. Chauveau P., Level C., Lasseur C. et al. C-reactive protein and procalcitonin as markers of mortality in hemodialysis patients: a 2-year prospective study. *J Ren Nutr.*, 2003. 13(2):137-143.

74. Chikhani M. Injury after non-judicial hanging / M. Chikhani, R. Winter // *Trauma.* – 2014. – Vol. 16, N 3. – P. 164-173.

75. Chen R., Gabler H.C. Risk of Thoracic Injury from Direct Steering Wheel Impact in Frontal Crashes. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2014. 76, no. 6 (June): 1441-46.

76. Chiara O., Pelosi P., Brazzi L., Bottino N., Taccone P. et. al. Resuscitation from Hemorrhagic Shock: Experimental Model Comparing Normal Saline, Dextran and Hypertonic Saline Solutions. *Critical Care Medicine*, 2003. 31, no. 7 (July): 1915 -22.

77. Christ-Crain M, Müller B Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.*, 2005. 135(31-32):451-460.

78. Chrousos G.P., Katzung B.G., Vanderah T.W. (Eds.) *Adrenocorticosteroids & adrenocortical antagonists. Basic & Clinical Pharmacology*. 15th ed. McGraw-Hill. 2021.

79. Chrousos G.P., Katzung B.G., Vanderah T.W. (Eds.) *The gonadal hormones & inhibitors. Basic & Clinical Pharmacology*. 15th ed. McGraw-Hill. 2021.

80. Cipriani A. Suicide, depression, and antidepressants / A. Cipriani , C. Barbui , J. R. Geddes // *BMJ.* – 2005. – Vol. 330, N 7488. – P. 373-374.

81. Cogen H. The relevance of differential response to trauma in an animal model of posttraumatic stress disorder/ H. Cogen, J. Zohar, M. Matar // *Biol. Psychiatry.* – 2003. – V.53. –

№6. – P. 463-473.

82. Costanzo L.S. Physiology. 15th ed. Elsevier. 2014.

83. Curtis C. Public understandings of the forensic use of DNA. Positivity, misunderstandings, and cultural concerns / C. Curtis // *Bulletin of Science Technology Society*. – 2014. – Vol. 34, N 1-2. – P. 21-32.

84. Dahaba A.A., Metzler H. Procalcitonin's role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator? *Minerva Anestesiologica*, 2008. Vol. 75, № 7-8. P. 447-452.

85. Daniels L.B., Maisel A.S. Natriuretic peptides. *J. Am Coll Cardiol*, 2007. 50 (25): 2357-68. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.021.

86. De Lemos J.A. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / de J.A. Lemos, D.A. Morrow, J.L. Bentley // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – V.345/– №14. – P. 1014-1021.

87. De Paulis R. Troponin I release after CABG surgery using two different strategies of myocardial protection and systemic perfusion / de R. Paulis, L. Colagrande, P. Nardi et al. // *J. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – V.43 – №2. – P. 153-159.

88. Dehne M.G., Sablotzki A., Hoffmann A. et al. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. *Burns*, 2002. 28(6):535-542.

89. Dougall A.L. Urinary catecholamines and cortisol in recent-onset posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents/ A.L. Dougall, R.J. Ursano, A. Baum // *Psychosom. Med.* – 2000. – V.63. – №3. – P. 423-434.

90. Dunsby A.-M. Causes of laryngeal cartilage and hyoid bone fractures found at postmortem / A.-M. Dunsby, A.M. Davison // *Med. Sci. Law.* – 2011. – Vol. 51, N 2. – P. 109-113.

91. Dubos F, Moulin F, Gajdos V et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr*, 2006. 149(1):72-76.

92. Eastridge B.J., Mabry R.L., Seguin P., Cantrell J., Tops T., Uribe P., Mallett O., Zubko T. et al. Death on the Battlefield (2001-2011): Implication for the Future of Combat Casualty Care. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2012. 73, no. 6 (December): 431-37.

93. Erhard N., Biliakov A., Volobuev O. Establishment of lifetime and prescription of injury in forensic medical practice (literature review). *Медичні перспективи*. 2022. Т. 27, № 2. С. 34-38.

94. Enguix A., Rey C., Concha A. et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med.*, 2001. 27(1):211-215.

95. Faillot S., Assie G. Endocrine tumors: the genomics of adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol* 174:R249-R265, 2016.

96. Feng X.F., Hai J.J., Ma Y., Wang Z.Q., Tse H.F. Sudden cardiac death in mainland China: a systematic analysis. *Circ.: Arrhythmia Electrophysiol*, 2018. 11, no. e006684.

97. Feng X., Zhang D., Gong Q., Zhang Z., Quan L. Expression of Glucose-Regulated Protein 78 and miR-199a in Rat Brain After Fatal Ligature Strangulation. *Inter. Journal of Forensic Med Pathol.* 2017. Vol. 38, No. 1, P. 78-82. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAF.0000000000000298>.

98. Ferrando A.A. Effects of inactivity and hormonal mediators on skeletal muscle during recovery from trauma // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* / –2000. – V.3. – №3. – P. 171-175.

99. Ferrari E. Pineal and pituitary-adrenocortical function in physiological aging and in senile dementia/ E. Ferrari, A. Arcaini, R. Gornati, et al. // *Exp. Gerontol.* – 2000. – V.35. – №9-10. – P. 1239-1250.

100. Forsberg J.A., Elster E.A., Andersen R.C. et al. Correlation of procalcitonin and cytokine expression with dehiscence of wartime extremity wounds. *J Bone Joint Surg Am.*, 2008. 90(3):580-588.

101. Friedman M.J. Overview of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *Posttraumatic and Acute Stress Disorders*, 2015. P. 1-8. doi: 10.1007/978-3-319-15066-6_1.

102. Gabbe B.J., Simpson P.M., Sutherland A.M., Wolfe R., Fitzgerald M.C., Jubson R., Cameron P.A. Improved Functional Outcomes for Major Trauma Patients in a Regionalized, Inclusive Trauma System. *Annals of Surgery*, 2012. 255, no. 6 (June): 1009-15.
103. Ganong's Review of Medical Physiology. 25th ed. McGraw-Hill Education. 2015. 750 p.
104. Gardner D.G., Shoback D. (Eds.) Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 10th ed. McGraw-Hill. 2017.
105. Gmitrowicz A. Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adolescents after suicide attempt / A. Gmitrowicz, H. Kolodziej Maciejewska // *Psychiatr Pol.* – 2001. – Vol. 35, N 5. – P. 803-818.
106. Gubee E.G. The specific morphological and biochemical features of inhalation poisoning with ammonia, 2015. 58(2): 32-35.
107. Gundersen Y. Moderate hypothermia the inflammatory response and reduces organ injury after acute hemorrhage/ Y. Gundersen, P. Vaagenes, A. Pharo et al. // *Acta Anesthesiol. Scand.* – 2001. – V.45. – №8. – P. 994-1001.
108. Guneyli O., Yesil O., Ozturk T.C., Cebik S.E. Perimortem caesarean section following maternal gunshot wounds. *Journal Res Med Sci.*, 2011. 16: 1089-91.
109. Gungor E.S., Sen S., Uzunlar O., Danisman N. Gunshot wound in pregnancy. *Saudi Med J.*, 2006. 27: 1069-70.
110. Haider A.H., Chang D.C., Haut E.R., Cornwell III E.E., Efron D.T. Mechanism of Injury Predicts Patient Mortality and Impairment after Blunt Trauma. *Journal of Surgical Research*, 2009. 153, no. 1 (May): 138-42.
111. Hawk L.W. Urinary catecholamines and Cortisol in recent-onset posttraumatic stress disorder after motor vehicle accident/ L.W. Hawk, A.L. Dougall, R.J. Ursano, A. Baum // *Psychosom. Med.* – 2000. – V62. – №3. – P. 423-434.
112. Heidenreich P.A. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis / P.A. Heidenreich, T. Alloqiamenio, K. Melsop et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – V.38. – №2. – P. 478-485.
113. Heikal A.A. Intracellular coenzymes as natural biomarkers for metabolic activities and mitochondrial anomalies. *Biomark. Med.*, 2010. 4(2): 241-263. <https://doi.org/10.2217/bmm.10.1>
114. Hladík M, Olosová A, Neiser J et al. Procalcitonin – a marker and mediator of inflammation. *Acta Chir Plast.*, 2005. 47(2):51-54.
115. Howlett J.R., Stein M.B. Prevention of trauma and stressor-related disorders: a review. *Neuropsychopharmacology*, 2016. Vol. 41, № 1. P. 357-369.
116. Javorsky B.R., Aron D.C., Findling J.W., Tyrrell J. Hypothalamus and pituitary gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 10th ed. McGraw-Hill. 2021.
117. Jensen J.U., Lundgren J. Procalcitonin monitoring in trauma intensive care patients: how helpful is it? *Crit. Care Med.* 2009; 37 (6): 2093-2094.
118. Jeandrot A., Richard J.L., Combescurie C. et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. *Diabetologia*, 2008. 51(2):347-352.
119. John E. Hall. *Textbook of medical physiology*. 13th ed. Elsevier Inc. 2016. 1168 p.
120. Kanter E.D. Glucocorticoid feedback sensitivity and adrenocortical responsiveness in posttraumatic stress disorder/ E.D. Kanter, C.W. Wilkinson, A.D. Radant et al. // *Psychiatry.* – 2001. – V.15. – №50. – P. 238-245.
121. King D.R. Initial Care of the Severely Injured Trauma Patient. *New England Journal of Medicine*, 2019. 380: 763-70.
122. Kocazeybek B., Kucukoglu S., Oner Y.A.: Procalcitonin and C-reactive protein in infective endocarditis: Correlation with etiology and prognosis. *Chemotherapy*, 2003. 49:76-84.
123. Kocabaş E., Sarıçioğlu A., Aksaray N. et al. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis.

Turk J Pediatr, 2007. 49(1):7-20.

124. Kollef M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (6): 1396-1405.

125. Kordek A., Halasa M., Podraza W. Early detection of an early onset infection in the neonate based on measurements of procalcitonin and C-reactive protein concentrations in cord blood. *Clin Chem Lab Med.*, 2008. Jul. 1.

126. Kotwal R.S., Montgomery H.R., Kotwal B.M., Champion H.R., Butler F.K., Mabry R.L., Cain J.S. et. al. Eliminating Preventable Death on the Battlefield. *Archives of Surgery*, 2011. 1 46, no. 12 (December): 1350-58.

127. Kragh J.F., Littrel M.L., Jones J.A., Walters T.J. et. al. Battle Casualty Survival with Emergency Tourniquet Use to Stop Limb Bleeding. *Journal of Emergency Medicine*, 2011. 41, no. 6 (December): 590-7.

128. Kumar S. A study of elderly unnatural deaths in medico-legal autopsies at Lucknow locality / S. Kumar, A. K. Verma // *Med. Sci. Law.* – 2014. – Vol. 54. – P. 127-131.

129. Langlois J.A., Rutland-Brown W., Wald M.A. The Epidemiology and Impact of Traumatic Brain injury: A Brief Overview. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 2006. 21, no. 5 (September-October): 375-8.

130. Laposata's Laboratory Medicine: The Diagnosis of Disease in the Clinical Laboratory. 3th ed. McGraw-Hill. 2018.

131. Linscheid P., Seboek D., Nylen E.S. et al.: In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*, 2003. 144:5578-5584.

132. Liu Q., Wang R.S., Qu G.Q., et al. Gross examination report of a COVID-19 death autopsy. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2020. Vol. 36, No. 1, P. 21-23. DOI: <https://doi.org/10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.005>

133. Marieb E. *Human Anatomy and Physiology*. 11th ed. Pearson. 2018. 1264 p.

134. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S. et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl. J Med.*, 2003. 348(16):1546-1554.

135. Max M. Houck, editor. *Forensic Pathology (Advanced Forensic Science Series)*. 1 st ed. USA, 2016. 436 p.

136. McKinley M. *Anatomy and Physiology: An Integrative Approach*. McGraw-Hill Education. 2018. 1272 p.

137. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care*, 2005. 11(5):473-480.

138. Molina P.E. *Endocrine Physiology*. 5th ed. McGraw-Hill. 2018.

139. Muller B., White J.C., Nylen E.S., et al.: Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:396-404.

140. Müller B., Schuetz P., Trampuz A. Circulating biomarkers as surrogates for bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2007. 30 Suppl, 1:S 16-23.

141. Newby L.K. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: the chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin and troponin I (CHECKMATE) study / L.K. Newby, A.B. Storrow, W.B. Gibler // *Circulation.* – 2001. – V.103. – №14. – P. 1832-1837.

142. Newbury A., Dorfman J.D., Lo H.S. Imaging and management of thoracic trauma. *Semin Ultrasound CT MR*, 2018. 39, no. 4: 347-54.

143. Ni C.Y. Cardiac troponin I: a biomarker for detection and risk stratification of minor myocardial damage // *Clin. Lab.* – 2001. – V.47. – №9. – P. 483-492.

144. Noriaki I. Postmortem interval estimation – for better understanding of postmortem changes. *Current issues of forensic medicine and expert practice - 2020: materials of the international congress, Moscow, April 15-17 2020.* DOI: <http://dx.doi.org/10.19048/2411-8729-2020>

145. Edele I.S. Determination of the blood myoglobin levels for the purpose of forensic medical expertise: the methodological peculiarities and the prospects for the further use, 2016. 59(4): 57-60.

146. Patra S. Morphological study of adrenal gland in case of suicidal deaths / S. Patra, S. Rath, B.K. Dutta // *Indian J. Applied Res.* – 2015. – Vol. 5, N 3. – P. 333-337.
147. Pittner S., Monticelli F.C., Pfisterer A. et al. Postmortem degradation of skeletal muscle proteins: a novel approach to determine the time since death. *Int. J. Leg. Med.*, 2016. 130. P. 421-431.
148. Sarkar A. A postmortem study on the weight and morphology of adrenal glands in victims of suicide / A. Sarkar, M. Chatterjee, S. Batabyal // *IJCRR.* – 2014. – Vol. 6, N 1. – P. 21-27.
150. Schaefer P. M., Kalinina S., Rueck A., von Arnim C.A.F., von Einem B. NADH Autofluorescence-A Marker on its Way to Boost Bioenergetic Research. *Cytometry A.* 2019. Vol. 95, No. 1, P. 34-46. DOI: <https://doi.org/10.1002/cyt.o.a.23597>
151. Schulz O. Cardiac troponin I: a potential marker of exercise intolerance in patients with moderate heart failure / O. Schulz, A. Kromer // *Am. Heart J.* – 2002. – V.144. – №2. – P. 351-358.
152. Secmeer G., Devrim I., Kara A. et al. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol.*, 2007. 29(2):107-111.
153. Sexton P.M., Christopoulos G., Christopoulos A. et al. Procalcitonin has bioactivity at calcitonin receptor family complexes: potential mediator implications in sepsis. *Crit Care Med.*, 2008. 36(5):1637-1640.
154. Stefanopoulos P.K., Hadjigeorgiou G.F., Filippakis K., Gyftokostas D. Gunshot wounds: A review of ballistics related to penetrating trauma. *Journal of Acute Disease*, 2014. 3, no. 3:178-85.
155. Stiell I.G., Nesbitt L.P., Pickett W., Munkley D., Spaite D.W. et al. The OPALS Major Trauma Study: Impact of Advanced Life-Support on Survival and Morbidity. *Canadian Medical Association Journal*, 2008. 178, no. 9: 1141-52.
156. Uzun G., Solmazgul E., Curuksulu H. et al. Procalcitonin as a diagnostic aid in diabetic foot infections. *Tohoku J Exp Med.*, 2007. 213(4):305-312.
157. Wanner G.A., Keel M., Steckholzer U., Beier W., Stocker R., Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (4): 950-957.
158. Wagner K.E., Vath S.D., Snider R.H. et al. Early immunoneutralization of calcitonin in precursors markedly attenuates the adverse physiology response to sepsis in pigs. *Crit Care Med.*, 2002. 30:2313-2321.
159. Whang K.T., Vath S.D., Becker K.L. et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock*, 2000. Vol. 14, № 1. P. 73-78.
160. Woodworth A., Lakhani V., Laposata M. (Eds.) *The endocrine system. Laposata's Laboratory Medicine: Diagnosis of Disease in the Clinical Laboratory.* 3th ed. McGraw-Hill. 2018.
161. Zheng M., Gao Y., Wang G., et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020. Vol. 17, No. 5, P. 533-535. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>
162. Posit team (2025). RStudio: Integrated Development Environment for R. Posit Software, PBC, Boston, MA. <http://www.posit.co/>
163. R: A Language and Environment for Statistical Computing <https://www.R-project.org/>
164. Wickham H, Bryan J (2025) readxl: Read Excel Files. doi:10.32614/CRAN.package.readxl <https://doi.org/10.32614/CRAN.package.readxl>, R package version 1.4.5, <https://CRAN.R-project.org/package=readxl>
165. Wickham H, Hester J, Bryan J (2024) readr: Read Rectangular Text Data. doi:10.32614/CRAN.package.readr, <https://doi.org/10.32614/CRAN.package.readr>, R package version 2.1.5, <https://CRAN.R-project.org/package=readr>
166. Wickham H, François R, Henry L, Müller K, Vaughan D (2023) dplyr: A Grammar

of Data Manipulation_. doi:10.32614/CRAN.package.dplyr. <https://doi.org/10.32614/CRAN.package.dplyr>>, R package version 1.1.4, <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>

167. H. Wickham. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York, 2016

168. William Revelle (2025). _psych: Procedures for Psychological, Psychometric, and Personality Research_. Northwestern University, Evanston, Illinois. R package version 2.5.6, <https://CRAN.R-project.org/package=psych>

169. Ергард Н.М. Судово-медичне визначення життєвості підвищення за кількісною оцінкою стероїдогенезу глюкокортикоїдів у надниркових залозах: Конспект лекції / Н.М. Ергард // МОЗ України, НМУ ім. О.О. Богомольця. – К.: УкрДІПІ, 2019. – 20 с.





МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ АвіАЦІЙНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ЮРИДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

03058, м. Київ, просп. Любомира Гузара, 1. Тел. (044) 406-70-35

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

№ _____
від 30 груд. 2023 рр. матеріалів дисертаційної роботи в освітній процес

1. Назва пропозицій для впровадження: «Судово-медичне визначення давності механічної травми за біохімічними та морфологічними проявами системної реакції організму».

2. Заклад, де проведена розробка, ПІБ авторів: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, Бульвар Т. Шевченка 13, кафедра судової медицини та медичного права. Доцент - Н.М. Ергард

3. Джерела інформації:

1. Ергард Н.М. Діагностичне значення мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) для оцінки тривалості антеморального періоду при травмі у судово-медичній практиці. Український журнал Медицини, Біології та Спорту, Миколаїв, 2018; 3 (4)(13): 25-26.

2. Ергард Н., Кубаля С., Ситник Ю., Богдан В., Селін В. Впровадження новітніх наукових методів судово-медичної діагностики давності заподіяння механічної травми // Наукові досягнення медичної галузі та фармації країн ЄС. Ченстохова, Республіка Польща, 2021; 49-52.

3. Ергард Н.М., Кубаля С.М., Богдан В.В., Андрейко А. Співвідношення розмірів площі делінідації до площі ліпідизації кори надниркових залоз в залежності від причини смерті як прояв системної реакції організму на механічну травму // Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the III International Scientific and Theoretical Conference (Vol. 3), May 6, 2022. Vilnius, Republic of Lithuania: 51-53.

4. Ергард Н., Біляков А.М., Нікітін М.В., Кулій О.І., Андрейко А.Б. Актуальні судово-медичні питання встановлення тривалості життя людини після отримання нею механічної травми // Modern science: innovations and prospects. Proceedings of the 9th International scientific and practical conference. SSPG Publish. Stockholm, Sweden, 2022; 112-116.

4. Впроваджено: в Національний авіаційний університет.

5. Включено: в освітній процес кафедри кримінального права і процесу.

6. Ефективність впровадження: Використання результатів роботи Ергард Н.М. дозволяє поглибити знання студентів щодо визначення тривалості перебігу травматичного процесу в ранній термін антеморального періоду.

7. Термін впровадження: 2023 рік.

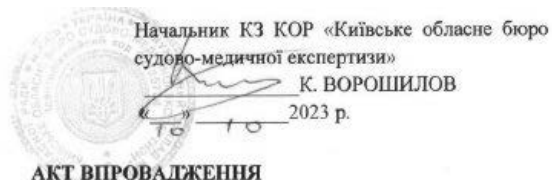
8. Базова установа, яка проводить впровадження: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України.

9. Зауваження і пропозиції: не вносилися.

Декан Юридичного факультету
Національного авіаційного університету
доктор юридичних наук, професор



Володимир НІКІТІН



матеріалів дисертаційної роботи до практичної роботи

1. Назва пропозиції для впровадження: «Судово-медичне визначення давності механічної травми за біохімічними та морфологічними проявами системної реакції організму».

2. Заклад, де проведена розробка, ПІБ авторів: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, Бульвар Т. Шевченка 13, кафедра судової медицини. Доцент - Н.М. Ергард

3. Джерела інформації:

1. Ергард Н.М. Діагностичне значення мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) для оцінки тривалості антемортального періоду при травмі у судово-медичній практиці. Український журнал Медицини, Біології та Спорту. Миколаїв. 2018; 3(4(13)): 25-26.

2. Ергард Н., Кубаля С., Ситник Ю., Богдаш В., Селін В. Впровадження новітніх наукових методів судово-медичної діагностики давності заподіяння механічної травми // Наукові досягнення медичної галузі та фармації країн ЄС. Ченстохова, Республіка Польща. 2021; 49-52.

3. Ергард Н.М., Кубаля С.М., Богдаш В.В., Андрейко А. Співвідношення розмірів площі деліпідизації до площі ліпідизації кори надниркових залоз в залежності від причини смерті як прояв системної реакції організму на механічну травму // Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the III International Scientific and Theoretical Conference (Vol. 3), May 6, 2022. Vilnius, Republic of Lithuania: 51-53.

4. Ергард Н., Біляков А.М., Нікітін М.В., Кулій О.І., Андрейко А.Б. Актуальні судово-медичні питання встановлення тривалості життя людини після отримання нею механічної травми // Modern science: innovations and prospects. Proceedings of the 9th International scientific and practical conference. SSPG Publish. Stockholm, Sweden. 2022; 112-116.

4. Впроваджено: в КЗ КОР «Київське обласне бюро судово-медичної експертизи».

5. Включено: В практичну діяльність відділу судово-медичної експертизи трупів.

6. Ефективність впровадження: Використання результатів роботи Ергард Н.М. дозволяє підвищити ефективність судово-медичної діагностики визначення тривалості перебігу травматичного процесу в ранній термін антемортального періоду за кількісними змінами біохімічних та гормональних показників, а також за морфометричними даними тканини надниркових залоз в трупному матеріалі.

7. Термін впровадження: 2023 рік.

8. Базова установа, яка проводить впровадження: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України

9. Зауваження і пропозиції: не вносилися.

Реєстраційна картка НДДКР

Державний реєстраційний номер: 012IU110394

Відкрита

Дата реєстрації: 08-04-2021

Статус виконавця: П - головний виконавець



1. Загальні відомості

Підстава для проведення робіт: 43 - власна ініціатива (якщо робота виконується з власної ініціативи за кошти виконавця НДР або безкоштовно)

КПКВК:

Напрямок фінансування: 2.2 - прикладні дослідження і розробки

Джерела фінансування

7704 - власні кошти, кошти підприємств, установ, організацій, фізичної особи на виконання ініціативних робіт

Загальний обсяг фінансування (тис. грн.): 25.000

У тому числі по роках (тис. грн.):

Рік	Фінансування
2021	5.000
2022	5.000
2023	5.000
2024	5.000
2025	5.000

2. ЗАМОВНИК

Назва організації: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Код ЄДРПОУ/ПІН: 02010787

Адреса: бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, м. Київ, 01601, Україна

Підпорядкованість: Міністерство охорони здоров'я України

Телефон: 0442344062

E-mail: kancnmu@nmu.ua

WWW: <http://nmuofficial.com/>

3. ВИКОНАВЕЦЬ

Назва організації: Національний дослідний університет імені О. О. Богомольця

Код ЄДРПОУ/ПІВ: 02010783

Підпорядкованість: Міністерство охорони здоров'я України

Адреса: бульвар Тараса Шевченка, б-р. 11, м. Київ, 01601, Україна

Телефон: 0442544062

E-mail: k.kononenko@nuim.edu.ua

WWW: <http://nuimoff.itd.com/>

4. СПІВВИКОНАВЕЦЬ

5. Науково-технічна робота

Назва роботи (укр)

Судово-медичне визначення давності механічної травми за біохімічними та морфологічними проявами системної реакції організму

Назва роботи (англ)

Forensic medical determination of the duration of mechanical trauma by biochemical and morphological manifestations of the systemic reaction of the organism

Мета роботи (укр)

Підвищити ефективність судово-медичної діагностики визначення тривалості вертебрального травматичного процесу в ранній термін антемортемального періоду за кількісними змінами біохімічних та гормональних показників, а також за морфометричними даними тканини надчирепного залозо в труному матеріалі

Мета роботи (англ)

To increase the efficiency of forensic medical diagnostics of determination of the duration of the traumatic process in the early period of the antemortem period by quantitative changes in biochemical and hormonal parameters, as well as by morphometric data of adrenal tissue in the corpse material

Пріоритетний напрям науково-технічної діяльності:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обстежування, лікування, фармації

Вид роботи:

48 - провідна

Очікувані результати: поліпшення ефективності діагностики визначення давності заподіяння механічної травми

Галузь застосування: Судова медицина

6. Етапи виконання

Номер	Початок	Закінчення	Звітний документ	Висновок етапу
1	01.2021	12.2022	Остаточний звіт	Судово-медичне визначення давності механічної травми за біохімічними та морфологічними проявами системної реакції організму

7. Індекс УДК тематичних рубрик НТІ

Коды тематических рубрик НТИ: 76.35.43

Індекс УДК: 340.6, 340.624

8. Заключні відомості

Керівник організації:

Кучин Юрій Леонідович (д.мед.н., професор)

Керівниця роботи:

Ергаро Наталія Миколаївна

Відповідальний за подання документів: Воловик Л.Ф. (Тел.: +38 (044) 454-49-16)

Керівник відділу реєстрації наукової діяльності
УкрНІНТІ



Юрченко Т.А.

Наукове видання

Наталія Миколаївна ЕРГАРД

**ОРГАНІЗАЦІЯ ПОЛІПШЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ
ДІАГНОСТИКИ СУДОВО-МЕДИЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ
ДАВНОСТІ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ ЗА БІОХІМІЧНИМИ
ПРОЯВАМИ СИСТЕМНОЇ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ**

Монографія

Підписано до друку 10.02.2026.

Формат 60x84/16. Папір офсетний. Друк цифровий.
Друк. арк. 5,5. Умов. друк. арк. 5,12. Обл.-вид. арк. 5.
Наклад 100 прим. Зам. № 2816/1.

Віддруковано ФОП Корзун Д.Ю. з оригіналів замовника.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до
Державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів
видавничої продукції серія ДК № 5254 від 05.12.2016 р.

Видавець ТОВ «ТВОРИ».

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів
видавничої продукції серія ДК № 6188 від 18.05.2018 р.

21034, м. Вінниця, вул. Немирівське шосе, 62а.
Тел.: 0 (800) 33-00-90, (096) 97-30-934, (093) 89-13-852, (098) 46-98-043.
e-mail: info@tvoru.com.ua
<http://www.tvoru.com.ua>