

На правах рукописи

Акимов Павел Акимович

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
В ДИАГНОСТИКЕ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ**

3.3.5. Судебная медицина

1.5.4. Биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена на кафедре биологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

БАРИНОВ
Евгений Христофорович

доктор медицинских наук, профессор

ТЕРЕХИНА
Наталья Александровна

Официальные оппоненты:

Вавилов Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины с курсом судебной гистологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Асташкина Ольга Генриховна, доктор медицинских наук, заведующая отделом специальных лабораторных исследований государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы»

Синицкий Антон Иванович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биохимии имени Р.И. Лифшица, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Соловьев Владимир Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской и биологической химии бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа - Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

Защита диссертационной работы состоится “ ____ ” _____ 2024 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.011 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и на сайте <http://www.rudn.ru/science/dissovnet>

Автореферат разослан “ ____ ” _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.011
кандидат биологических наук, доцент

Романова
Ольга Леонидовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Биохимические исследования в танатологии - особый раздел биохимии, содержащий научные сведения о закономерностях развития метаболических процессов в мертвом теле, корреляции прижизненных и постмортальных показателей, выявлении маркеров танатогенеза (Дежинова Т.А., Попов В.Л., Заславский Г.И., 2003; Madea V., Musshoff F., 2007). Объектами исследований в судебной биохимии, кроме традиционных - крови и мочи, являются и другие биологические жидкости, а также ткани (Приказ № 346н от 12 мая 2010 г.), что может помочь в получении новых сведений о критических нарушениях метаболизма в организме в агональном периоде и разработке новых методов диагностики причины смерти. Несмотря на значительный прогресс в реаниматологии и интенсивной терапии летальность при критических состояниях сохраняется на достаточно высоком уровне (Остапенко Ю.Н., Ковалев А.В., Гасимова З.М., и др., 2014; Na S.J., Park T.K., Lee G.Y., et al., 2017; Bowdle T.A., 2017). Ведущими факторами при этом являются гипоксия, метаболический ацидоз, окислительный стресс, эндотоксемия, выраженные нарушения в системе гемостаза (Чулков В.С., Синицкий А.И., Вереина Н.К., 2020; Терехина Н.А., Терехин Г.А., Жидко Е.В., Горячева О.Г., 2019; Калинина Е.В., Гаврилюк Е.В., Покровский В.С., 2022).

В структуре смертности населения насильственная смерть в последнее десятилетие снизилась до 21%. Первые четыре позиции в структуре насильственной смерти занимают механическая травма, отравления, механическая асфиксия, действие крайних температур (Ковалев А.В., Забродский Я.Д., Самоходская О.В., 2021). Определенные трудности возникают при вскрытии трупов с асфиктической картиной смерти, которая наблюдается довольно часто. В эту группу могут входить случаи с общим переохлаждением организма, утоплением, травмами, механической асфиксией, отравлениями (прежде всего этанолом). Наличие алкоголя в случаях ненасильственной смерти составляет в среднем 19% по Российской Федерации, а в случаях насильственной смерти - 53%, что связано с высоким потреблением алкоголя населением (Ковалев А.В., Морозов Ю.Е., Самоходская О.В., Березников А.В., 2017). Трудности дифференциальной диагностики возникают при сочетании повреждающих факторов, особенно при наличии алкоголя в организме и в условиях низких температур. В России при отравлении этанолом 98% летальных исходов наступает на догоспитальном этапе (Лужников Е.А., Суходолова Г.Н., 2008). Диагностика острого отравления этанолом основывается на результатах химического исследования крови и мочи. Однако содержание алкоголя в исследуемых объектах свидетельствует только о факте употребления этанола (Зороастров О.М., 2003). Истинные причины летального исхода при употреблении алкоголя зависят от особенностей танатогенеза, развития кетоза, гипогликемии, нарушения мозгового кровообращения (Пермяков А.В., Витер В.И., 2002;

Капустин А.В., Зомбовская Л.С., Панфиленко О.А., Серебрякова В.Г., 2003; Богомолова И.Н., Павлов А.Л., Богомолов Д.В., 2010; Вавилов А.Ю., Халиков А.А., Найденова Т.В., Канзафарова Г.А., 2018, Горячева О.Г., Терехина Н.А., Терехин Г.А., 2023). В связи с этим обоснована необходимость проведения биохимических исследований при наличии высоких концентраций этанола в организме.

На долю истинной смертельной гипотермии приходится около 2/3 случаев, а в 1/3 случаев прекращение жизнедеятельности организма наступает от других причин на фоне холодового воздействия (Шигеев С.В., Шигеев В.Б., 2016). Важным направлением является поиск метаболических маркеров при сочетании гипотермии с другими патологическими состояниями (отравления, травмы, утопления). Одним из маркеров общего переохлаждения организма является снижение содержания гликогена в тканях (Приказ № 346н от 12 мая 2010 г.). В связи с этим актуальным является проведение биохимического анализа тканей и биологических жидкостей трупа для изучения метаболических процессов, протекавших в антемортальном периоде от выше указанных причин на фоне гипотермии. Несмотря на многообразие методик определения углеводов в трупных тканях (Письмо СМЭ № 1688, 1988; Письмо СМЭ МЗ РСФСР, 1991; Метод. рекомендации № 583/01-02, 1994; Данченко Е.О., Чиркин А.А., 2010), не имеется способа, позволяющего проводить исследования в отдаленные сроки после взятия биологического материала.

Медико-социальная значимость сахарного диабета (СД) связана с его осложнениями, приводящими к инвалидизации и ранней смертности (Давыдович М.Г., Гильманов А.Ж., 2009; Степанченко О.А., Хохлова Т.Ю., Баринов Е.Х., 2022). Разработан способ постмортальной диагностики гипергликемической комы по биохимическому анализу стекловидного тела (СТ) глаза (Акимов П.А., Терехина Н.А., 1999; Терехина Н.А., Акимов П.А., 2005). Синдром гипогликемии остается одной из причин летальности у больных СД (Давыдович М.Г., Камилов Ф.Х., 2013). Остаются не выявленными маркеры танатогенеза при гипогликемической и других диабетических комах, остром нарушении мозгового кровообращения, шоковых состояниях.

Актуальным является изучение в тканях и биологических жидкостях организма изменений биохимических показателей в процессе умирания для поиска метаболических маркеров танатогенеза.

Цель исследования

Исследование молекулярных механизмов реагирования организма на экстремальные воздействия для выявления метаболических маркеров танатогенеза.

Задачи исследования

1. Разработать новый метод определения метаболитов углеводного обмена в одной пробе биологического материала, не зависящий от срока между забором объекта исследования и проведением анализа.

2. В эксперименте изучить содержание гликогена в печени, скелетной мышце и миокарде крыс при острой алкогольной интоксикации. Сравнить полученные результаты с аналогичными показателями у лиц, скончавшихся в результате острого отравления этанолом.

3. Оценить влияние острой алкогольной интоксикации на развитие общего переохлаждения организма.

4. Оценить показатели углеводного обмена (содержание гликогена, лактата) в тканях (печени, скелетной мышце и миокарде) лиц, скончавшихся в результате черепно-мозговой травмы либо утопления при низкой температуре окружающей среды, для выявления метаболических маркеров танатогенеза.

5. Изучить содержание глюкозы и лактата в стекловидном теле глаза и крови лиц, скончавшихся от механической асфиксии, для выявления метаболических маркеров танатогенеза и использования их при дифференциальной диагностике.

6. Оценить содержание глюкозы и лактата в цельной крови людей, погибших в результате черепно-мозговой травмы, для разработки способа диагностики острого нарушения мозгового кровообращения.

7. Провести биохимический анализ показателей углеводного обмена и кетоновых тел в стекловидном теле глаза, крови больных сахарным диабетом для разработки способов дифференциальной диагностики диабетических ком.

8. Изучить содержание показателей белкового обмена (пептидов «средней молекулярной массы», креатинина) в сыворотке крови и стекловидном теле глаза для выявления метаболических маркеров эндогенной интоксикации, содержание фибриногеновой фракции в сыворотке крови при шоковых состояниях.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в 2005-2023 гг. в рамках комплексной темы научно-исследовательской работы кафедры биологической химии № 21040600128-1 «Поиск и использование новых метаболических предикторов и маркеров для совершенствования прижизненной и постмортальной диагностики заболеваний» в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. В исследовательской работе использована научная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов. Для достижения цели и решения поставленных задач автором проведено исследование секционного материала в биохимическом отделении ГКУЗОТ «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы». Экспериментальная часть работы проведена на лабораторных животных (крысах) на кафедре биологической химии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Все эксперименты проведены с учетом требований международных и Российских законодательных актов о юридических и этических принципах исследований с использованием лабораторных животных. В работе использовались современные

биохимические, химические и статистические методы. Все лабораторные исследования проведены на сертифицированном оборудовании. Использовались спектрофотометры СФ-46 (Россия), СФ-2000 (Россия), РД-303 (Япония), газовый хроматограф Кристалл-2000 (Россия).

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируется на достаточном объеме исследования, использовании современных методов и корректном статистическом анализе данных. Полученные данные статистически обработаны с использованием программ Microsoft Office 2017 методом вариационной статистики. Результаты исследования полностью соответствуют данным, имеющимся в первичной документации.

Основные результаты диссертации представлены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной биохимии» (Киров, 2007); Российской конференции «Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии» (Челябинск, 2009); региональной научно-практической конференции «Клиническая биохимия: единство фундаментальной науки и лабораторной диагностики» (Ижевск, 2010); научно-практической конференции с международным участием «Судебная медицина и медицинское право: актуальные вопросы» (Москва, 2011); Общероссийской научно-практической конференции «Эффективная лабораторная медицина. Методы и средства анализа, способы организации и стандарты практики» (Москва, 2013); Российской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской биохимии и клинической лабораторной диагностики» (Казань, 2013); XIX ежегодном Российском конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 2014); Общероссийской научно-практической конференции «Технологический прогресс в лабораторной медицине: клинические перспективы и экономические ограничения» (Москва, 2014); научных сессиях Пермской государственной медицинской академии (Пермь, 2008, 2011, 2012, 2013, 2014), научной сессии Пермского государственного медицинского университета (Пермь, 2015); Российской научно-практической конференции «Зубаировские чтения: новое в коагулологии. Медицинская биохимия: достижения и перспективы» (Казань, 2015); Российском конгрессе лабораторной медицины «Лабораторная медицина и клиническая практика» (Москва, 2015); Международном научном конгрессе «Актуальные вопросы медицины – 21 век» (Пермь, 2016); Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых специалистов с международным участием «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева» (Рязань, 2016); научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Судебно-медицинская наука и практика» (Москва, 2019); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием декабрьские чтения по судебной медицине в РУДН «Актуальные вопросы судебной медицины и общей патологии» (Москва, 2019); Международном конгрессе «Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики – 2019» (Москва, 2019);

XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2020); IX Всероссийском съезде судебных медиков с международным участием «Судебно-медицинская наука и экспертная практика: задачи, пути совершенствования на современном этапе» (Москва, 2023).

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на расширенном совместном заседании кафедр: биологической химии; судебной медицины; патологической анатомии с секционным курсом; нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии; общей и биоорганической химии; патологической физиологии; микробиологии и вирусологии; биологии, экологии и генетики; фармакологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; кафедры экстремальной медицины и товароведения ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (протокол № 3 от 05 марта 2024 года). Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Планирование научной работы, формулировка рабочей гипотезы, цели и задач, анализ и представление основных результатов работы в научных публикациях проводились совместно с научным консультантом, заведующей кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, профессором, доктором медицинских наук Натальей Александровной Терехиной. Обсуждение полученных результатов и представление их к публикации проводились совместно с научным консультантом, профессором кафедры судебной медицины и медицинского права ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, доктором медицинских наук Евгением Христофоровичем Бариновым. Формирование групп исследования животных и погибших людей, все биохимические исследования биологического материала, статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов, анализ литературных источников, написание и оформление рукописи диссертации проведены лично соискателем. Автором сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Предложен способ определения метаболитов углеводного обмена в одной пробе биологического материала, не зависящий от времени между забором материала и проведением лабораторного анализа.
2. Этанол снижает содержание гликогена в печени и является фактором танатогенеза, способствующим общему переохлаждению организма.
3. Выявлен метаболический маркер для диагностики общего переохлаждения организма. Снижение содержания лактата в скелетной мышце позволяет проводить дифференциальную диагностику общего переохлаждения организма при утоплении или черепно-мозговой травме в условиях низких температур.

4. Биохимический анализ крови рекомендуется использовать для постмортальной диагностики острого нарушения мозгового кровообращения, шоковых состояний.

5. Биохимический анализ стекловидного тела глаза следует использовать для постмортальной диагностики антемортальной гипергликемии, дифференциальной диагностики диабетических ком, диагностики синдрома эндогенной интоксикации.

Научная новизна

Разработаны медицинские технологии и предложены новые метаболические маркеры для диагностики причины смерти, защищенные пятью патентами на изобретение.

Предложен и внедрен новый способ определения метаболитов углеводного обмена в одной пробе биологического материала (патент № 2453849 RU). Показатели не зависят от времени, прошедшего от забора материала до исследования.

Выявлен новый метаболический маркер танатогенеза – снижение содержания лактата в скелетной мышце, который может быть использован для дифференциальной диагностики причины смерти в условиях низких температур окружающей среды.

Впервые предложен и внедрен новый способ диагностики эндогенной интоксикации по биохимическому анализу стекловидного тела глаза (патент № 2532392 RU).

Впервые изучены показатели углеводного обмена (глюкоза, лактат) в крови для диагностики механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей (патент № 2302001 RU), острого нарушения мозгового кровообращения (патент № 2449284 RU). Установлен новый метаболический маркер гипоксии головного мозга – параметр «Дельта».

Впервые разработаны и предложены метаболические маркеры для диагностики гипогликемической комы по биохимическому анализу крови (патент № 2261440 RU) и стекловидного тела глаза.

Впервые разработаны и предложены критерии дифференциальной диагностики диабетических ком (гиперосмолярной некетацидотической, гиперосмолярной кетоацидотической, кетоацидотической, гипогликемической) по биохимическому анализу стекловидного тела глаза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обоснована целесообразность использования стекловидного тела глаза для биохимических исследований в постмортальном периоде.

Произведен поиск и выявлены новые метаболические маркеры танатогенеза при остром нарушении мозгового кровообращения, гипотермии, острых осложнениях сахарного диабета, почечной недостаточности и эндогенной интоксикации.

Полученные результаты позволили разработать диагностические критерии установления непосредственной причины смерти. Обосновано использование метаболического маркера ДВС-синдрома – фибриногеновой фракции – при диагностике шоковых состояний.

Разработан и внедрен новый способ определения метаболитов углеводного обмена в биологических тканях. Результаты проведенного анализа используются для установления причины смерти в результате общего переохлаждения организма.

Предложенные способы диагностики просты в исполнении, эффективны и доступны для широкого применения в судебно-биохимических лабораториях.

Степень соответствия паспорту специальности

Диссертационная работа посвящена установлению метаболических маркеров для диагностики причины смерти на основе исследования нарушения метаболизма человека в антемортальном периоде и соответствует:

паспорту специальности 3.3.5. Судебная медицина:

- п. 3 (Изучение различных причин смерти, механизмов ее наступления, процесса умирания, посмертных процессов при разных видах насильственной и ненасильственной смерти, ...).
- п. 6 (Изучение причин возникновения, морфогенеза асфиктических состояний, ... , термической травмы, изучение методов их прижизненной и посмертной диагностики, ...),
- п. 7 (Изучение причин и танатогенеза внезапной смерти, совершенствование методов ее диагностики и профилактики),

паспорту специальности 1.5.4. Биохимия:

- п. 14 (Исследования молекулярных механизмов реагирования клеточных компонентов и живых организмов на ... , механические, холодовые, тепловые, химические, токсические и другие экстремальные воздействия.
- п. 17. (Физические, химические, ... основы выделения, ... веществ, присущих живым организмам для решения определенных медицинских, ... задач).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследований внедрены в работу биохимического отделения ГКУЗОТ «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы» и химического отделения ГКУЗ «Кировское областное бюро судебно-медицинской экспертизы». Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе кафедр биологической химии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, из них: 10 работ опубликовано в журналах, входящих в международные базы цитирования (PubMed, WoS, Scopus, RSCI), 9 – в Российских журналах, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (перечень ВАК, перечень РУДН); 5 патентов на изобретения; в прочих журналах и изданиях – 11 публикаций; в материалах Российских конференций, конгрессов, с международным участием – 12; методических рекомендаций – 3. Объем публикаций по теме диссертации 14,1 печатных листов, авторский вклад 62%.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена в 1 томе, изложена на 230 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 5 глав с изложением результатов собственных исследований, главы обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, словаря терминов, списка сокращений, списка литературы, включающего 189 отечественных и 173 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 37 таблицами и 40 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Эксперимент проведен на животных – 39 беспородных белых крысах-самцах массой 180 - 220 г, содержащихся в идентичных условиях на стандартном рационе питания со свободным доступом к воде и корму. Эксперимент проводился в соответствии с международными правилами правовых и этических норм использования животных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Моделирование острого отравления этанолом вызывали внутрижелудочным введением интактным животным 40% раствора этанола в дозе 0,5 LD₅₀. Через 1 час и через 24 часа после острого алкогольного отравления брали кровь для количественного определения этанола. Животных выводили из эксперимента через сутки после острого отравления этанолом. Перед декапитацией крысы подвергались эфирному наркозу. Для биохимического исследования брали часть печени и бедренную скелетную мышцу, которые фиксировали в ацетоне. В качестве контроля использовали ткани интактных крыс.

Объектами исследований являлись венозная кровь, моча, стекловидное тело глаза, части печени, скелетной мышцы и миокарда от 4598 трупов людей. Формирование нозологических групп по танатогенезу производилось в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, М., 1996. Ч.1-3). Все биологические жидкости получали одноразовыми шприцами на вскрытии и доставляли в лабораторию. Кровь (5,0 – 10,0 мл) забирали из бедренной (или подвздошной) вены, мочу (5,0 мл) - из мочевого пузыря. Стекловидное тело (1,0 – 2,0 мл) получали после прокола оболочек у наружного угла глаза. Кусочки тканей получали на вскрытии и помещали в стеклянные флаконы, плотно закрывали резиновыми пробками. Часть забранных кусочков тканей сразу фиксировали ацетоном. Часть печени забирали из правой доли с передней поверхности, не содержащей крупных и средних желчных протоков, часть миокарда из левого желудочка сердца по средней линии, проходящей между бороздой и верхушкой сердца, кусочек скелетной мышцы забирали из подвздошной мышцы. Биохимический блок составил 15593 исследований.

Кровь центрифугировали для получения сыворотки при 400 g в течение 15 - 20 минут. Сыворотку, гемолизированную сыворотку и в ряде случаев цельную или гемолизированную кровь обрабатывали добавлением равного количества 1,2 М хлорной кислоты для осаждения белков, центрифугировали 15 мин. при 1600 g. Аликвотное количество надосадочной жидкости отбирали в чистую пробирку и нейтрализовали добавлением 2 М карбоната калия из расчета 0,2 мл на 1,0 мл хлорной кислоты. Затем вновь центрифугировали при 150 - 200 g в течение 3 мин (Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В., и др., 1991). Полученную надосадочную жидкость использовали для анализа. Мочу и стекловидное тело перед исследованием центрифугировали 20 минут в пластиковых пробирках при 5600 g.

Определение содержания метаболитов углеводного обмена в тканях проводили по разработанному нами способу (Патент № 2453849, Акимов П.А., Терехина Н.А., 2012).

Содержание гликогеоглобина определяли колориметрическим методом с тиобарбитуровой кислотой (Fluckiger R., Winterhalter К.Н., 1976) в модификации (Gabbay К.Н., Sosenko J.M., Vanuchi G.A., et al., 1979; Качина Н.Н., 1993).

Содержание лактата определяли лактатоксидазным методом, глюкозы - глюкозооксидазным методом по реакции с 4-аминоантипирином (Trinder P., 1969; Kaplan L.A., Pesce A.J., 1996).

Содержание креатинина определяли колориметрическим методом с пикриновой кислотой по Берхину Б.Е. (Меньшиков В.В., 1987; Камышников К.С., 2003).

Содержание ацетоуксусной кислоты определяли полуколичественным методом по реакции с нитропруссидом натрия с реактивом Лестраде (Покровский А.А., 1969).

Определение содержания пептидов «средней молекулярной массы» проводили модифицированным спектрофотометрическим методом (Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В., и др., 1991; Камышников К.С., 2003).

Содержание фибриногеновой фракции определяли сульфитолизным методом (Rampling M.W., Gaffney P.J., 1976) с учетом модификаций (Царюк Л.А., Рыбачук В.Н., Шевченко Л.И., Толстых В.М., 1979; Андреев Г.В., Подорольская Л.В., 1979; Авраменко Е.П., Зороастров О.М., Галян С.Л., и др., 1998).

Определение РКМФ (растворимых комплексов мономер-фибрина) проводили паракоагуляционными тестами: с этанолом (Godal H.C., Abildgaard U., Kierulf P., 1971) в модификации (Лычев В.Г., 1998) и протаминсульфатом (Latallo Z.S., Wegzynowicz Z., Kopes M., 1971).

Определение содержания этанола в крови проводили модифицированным алкилнитритным газохроматографическим методом по Пономареву В.Ф. (метод. письмо № 10-95 / 14-32 от 22.04.1968 г.).

Взвешивание кусочков сырой ткани и ткани после фиксирования в ацетоне проводили на лабораторных электронных весах «Discovery DV214C – OHAUS Corporation».

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

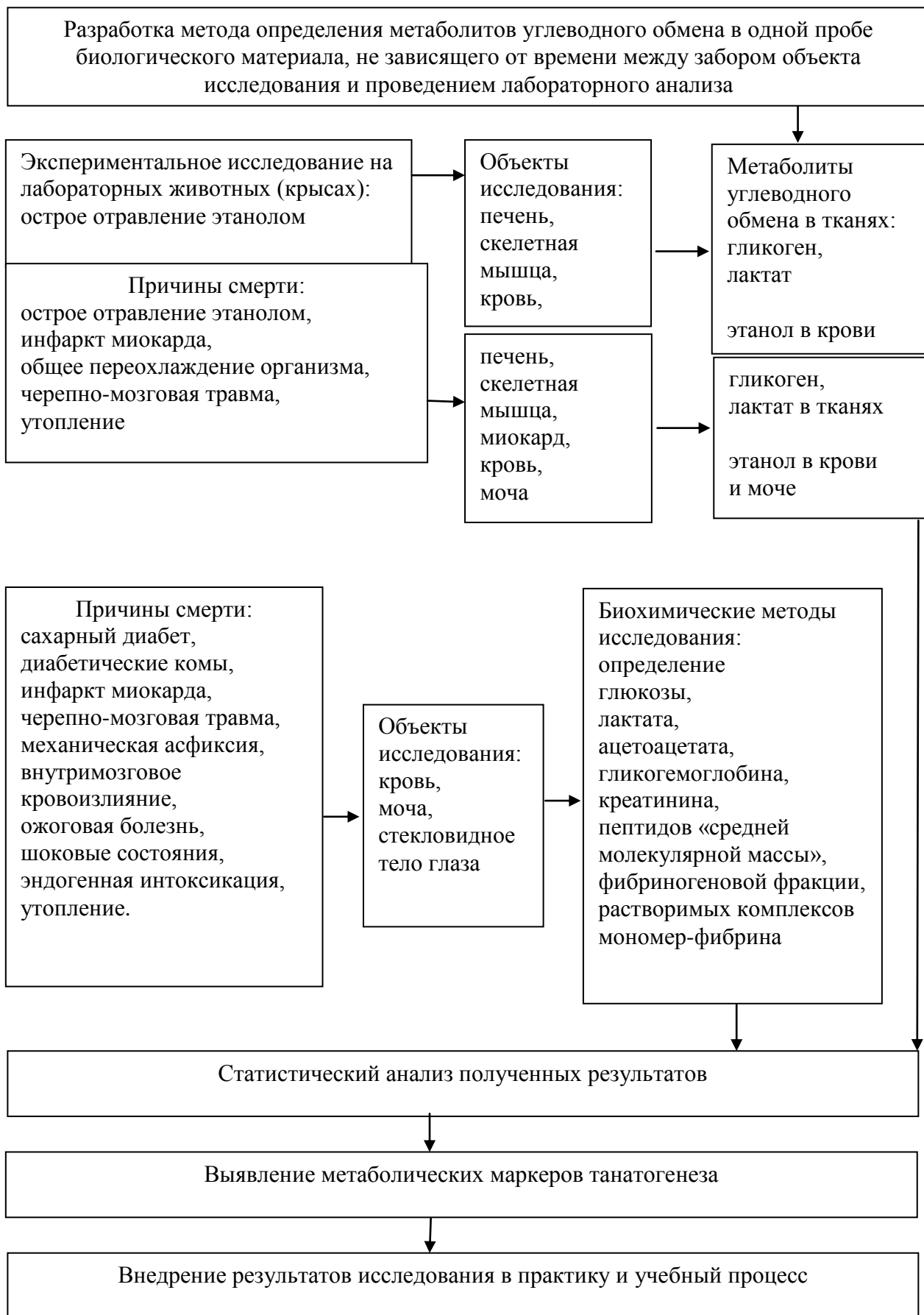


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Microsoft Office (Microsoft® Excel 2017) методом вариационной статистики. С помощью расчета критерия Шапиро-Уилка определяли характер распределения данных. При наличии согласия с нормальным распределением количественных показателей в сравниваемых группах использовали для анализа несвязанных выборок критерий Стьюдента. При отличии от нормального распределения использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при значениях не ниже 95% ($p < 0,05$). При исследовании статистической связи между изучаемыми параметрами использовали коэффициент корреляции. Определение прочности связи между исследуемыми параметрами оценивали по шкале Чеддока.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Разработан и предложен метод определения ряда метаболитов углеводного обмена в тканях в одной пробе биологического материала (Патент № 2453849 «Способ определения метаболитов углеводного обмена в биологических тканях», 2012), дающий возможность исследования объектов в течение длительного периода после забора материала, при этом количественный результат не зависит от времени между забором объекта и проведением лабораторного исследования. Принцип метода заключается в предварительной фиксации ткани в ацетоне с последующей пробоподготовкой путем гомогенизации биологической ткани и проведения гидролиза (гликогена до глюкозы) в растворе трихлоруксусной кислоты, центрифугирования и определения как в супернатанте, так и в фиксаторе метаболитов углеводного обмена (глюкозы и лактата) ферментными методами. Ацетон хорошо обезвоживает ткани, что позволяет более объективно оценивать результат, так как количественные показатели увеличиваются в несколько раз. При проведении исследований кусочки тканей легко освобождаются от фиксатора. Установлена высокая степень дегидратации тканей после фиксирования их в ацетоне и высокая степень вариабельности данного показателя для каждой ткани: в печени 55% – 78%, в скелетной мышце 59% – 78%, в миокарде 62% – 82%. При исследовании сырой ткани определяют суммарное содержание гликогена и глюкозы. При фиксировании ткани в ацетоне глюкоза, содержащаяся в межтканевой жидкости, как и вода, переходит в фиксатор. В самой ткани остается гликоген. Минимально определяемое количество метаболитов (гликогена, глюкозы, лактата) составило 0,7 – 1,1 мкмоль/г. При проведении сравнительного анализа между сырой тканью и фиксированной, с учетом метаболитов в фиксаторе и дегидратации ткани, достоверных различий не установлено (рисунок 2) как для суммарного содержания гликогена и глюкозы ($p > 0,5$), так и для лактата ($p > 0,5$).

Коэффициент корреляции по суммарному содержанию углеводов (гликогена и глюкозы) составил в печени $r = 0,956$, в скелетной мышце $r = 0,911$, в миокарде $r = 0,901$; по содержанию лактата – в печени $r = 0,860$; в скелетной мышце $r = 0,946$; в миокарде $r = 0,917$.

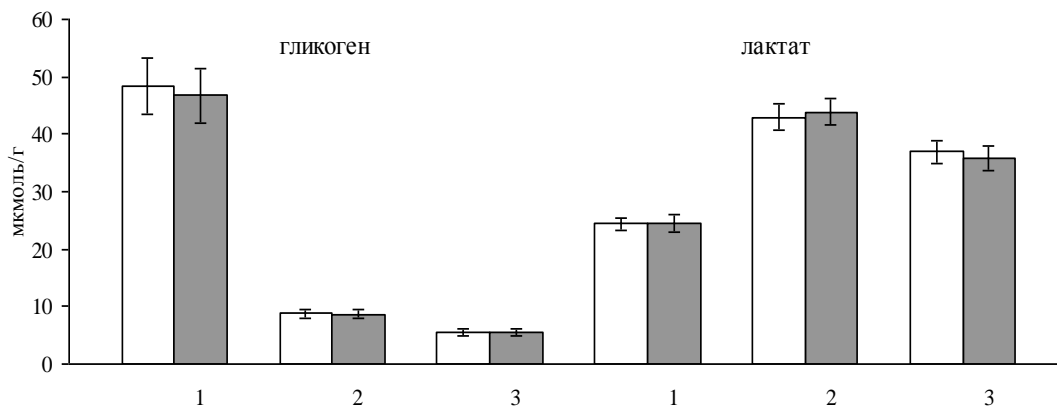


Рисунок 2 – Содержание метаболитов углеводного обмена в тканях до и после фиксации в ацетоне

По оси абсцисс: 1 – печень, 2 – скелетная мышца, 3 – миокард. Белые столбики – сырая ткань, темные столбики – после фиксации в ацетоне (пересчет на сырую ткань). По оси ординат: содержание метаболитов (мкмоль/г).

Таким образом, предложенный способ определения метаболитов углеводного обмена в тканях позволяет проводить измерение ряда параметров в одном объекте биологического материала, результат не зависит от длительности периода между забором объекта и проведением лабораторного исследования.

Изучено влияние этанола на содержание гликогена и лактата в тканях. В эксперименте на крысах установлено двукратное снижение содержания гликогена в печени крыс через сутки после внутрижелудочного введения этанола в дозе 0,5 LD₅₀. Содержание гликогена в скелетных мышцах крыс не отличалось при этом от контроля (рисунок 3).

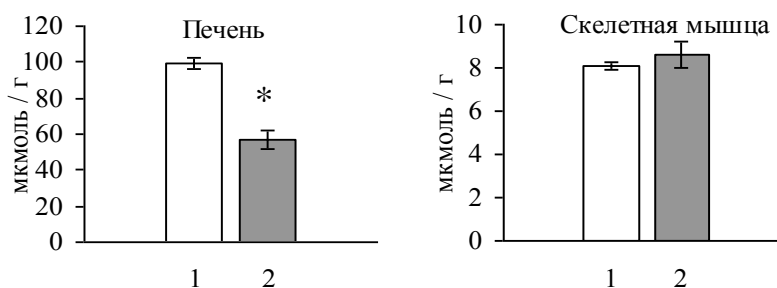


Рисунок 3 – Содержание гликогена в печени и скелетных мышцах крыс при остром отравлении этанолом

По оси абсцисс: 1 – контрольная группа, 2 – отравление этанолом. По оси ординат: содержание гликогена в тканях (мкмоль /г). * – $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Таким образом, при остром отравлении этанолом в печени наблюдается достоверное снижение содержания гликогена, сохраняющееся через 24 часа после острого отравления этанолом. Это может быть использовано для установления токсического действия этанола при отсутствии или наличии «следовых» концентраций этанола в крови. Исследован биологический материал лиц, скончавшихся в результате острого отравления этиловым спиртом (содержание этанола в крови более 4‰), от инфаркта миокарда без наличия

алкоголя в организме и инфаркта миокарда на фоне употребления этанола ($2,2 \pm 0,8\%$). Группу сравнения составили лица, погибшие практически мгновенно от травм, не совместимых с жизнью, без наличия этанола в организме. Установлено достоверное ($p < 0,001$) снижение содержания гликогена в печени во всех исследуемых группах. В скелетной и сердечной мышцах достоверных изменений в содержании гликогена не установлено (рисунок 4).

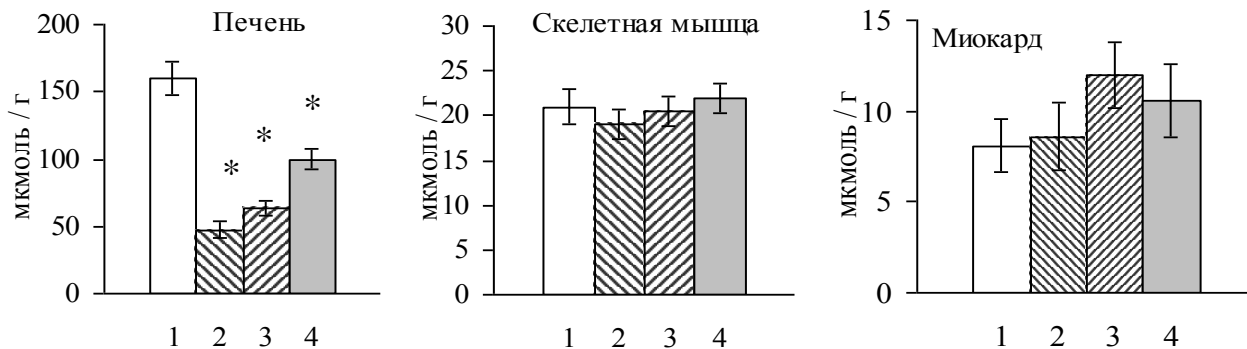


Рисунок 4 – Содержание гликогена в печени, скелетной мышце и миокарде при остром отравлении этанолом

По оси абсцисс: 1 – группа сравнения, 2 – отравление этанолом, 3 – инфаркт миокарда + этанол, 4 – инфаркт миокарда. По оси ординат: содержание гликогена (мкмоль/г). * – $p < 0,05$ по сравнению с 1 группой.

Достоверных различий ($p > 0,5$) в содержании лактата в исследованных тканях при этом не выявлено (рисунок 5).

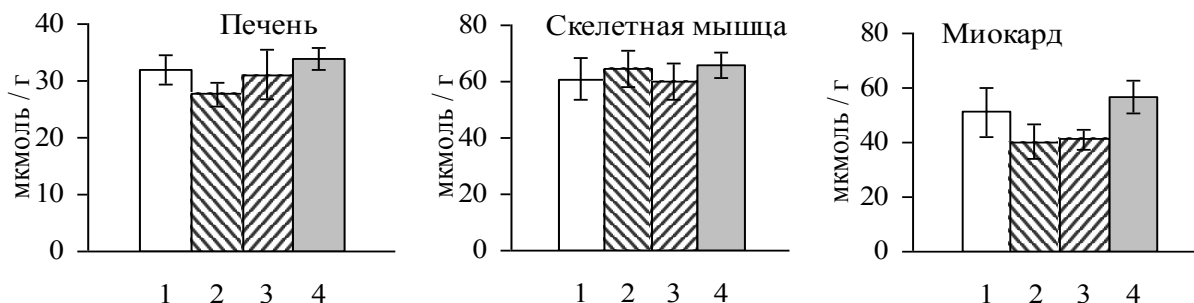


Рисунок 5 – Содержание лактата в печени, скелетной мышце и миокарде при остром отравлении этанолом

По оси абсцисс: 1 – группа сравнения, 2 – отравление этанолом, 3 – инфаркт миокарда + этанол, 4 – инфаркт миокарда. По оси ординат: содержание лактата (мкмоль/г).

Таким образом, содержание гликогена в печени достоверно снижается как при остром отравлении этанолом, так и при инфаркте миокарда в состоянии алкогольного опьянения.

Доля погибших от гипотермии, находившихся в состоянии алкогольного опьянения, составляет 60 – 70%. При этом мнения различных авторов противоречивы: одни утверждали, что алкоголь способствует развитию гипотермии, другие отмечали замедление процесса (Шигеев В.Б., Шигеев С.В., Колударова Е.М., 2004).

В связи с этим проведено исследование влияния этанола в организме на развитие общего переохлаждения организма. Для этого проведена выборка 590 случаев, когда

гликоген в печени, скелетной мышце и миокарде не определялся. Этанол был обнаружен в крови и моче у 72% трупов. Каждый пятый умерший находился в состоянии тяжелой степени алкогольного опьянения. Смертельная гипотермия на фоне алкогольной интоксикации наступала в подавляющем большинстве случаев в стадию элиминации этанола. Коэффициент соотношения этанола в моче к этанолу в крови (этанолурия/этанолемия) при общем переохлаждении организма составил в среднем $1,73 \pm 0,03$. Изученный коэффициент достоверно снижался с увеличением содержания этанола в крови (рисунок 6).

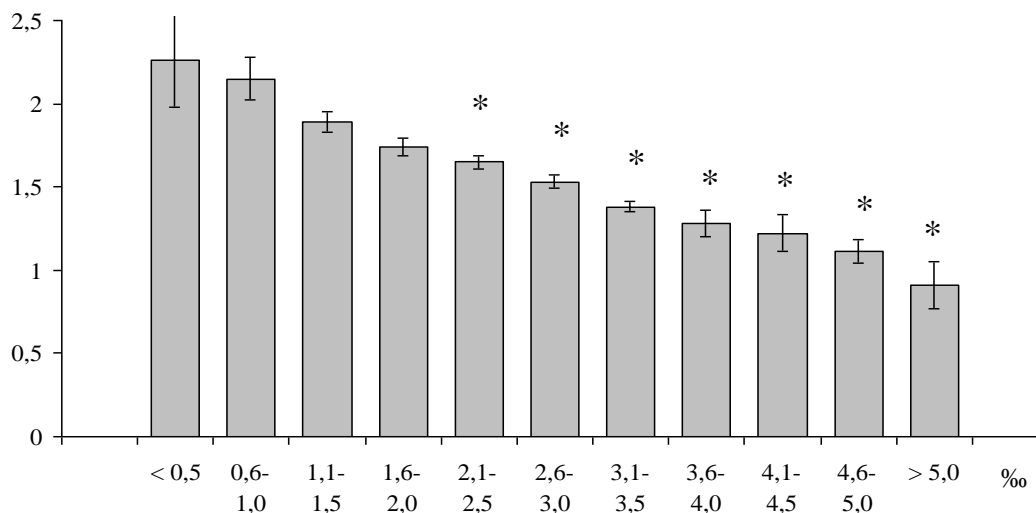


Рисунок 6 – Зависимость коэффициента этанолурия/этанолемия от содержания этанола в крови при гипотермии

По оси абсцисс: содержание этанола в крови в промилле (‰). По оси ординат: коэффициент этанолурия/этанолемия. * – $p < 0,05$ по сравнению с первой группой (< 0,5 ‰).

Этот коэффициент является показателем динамики этанола в организме. Указанные изменения свидетельствуют о более быстром темпе развития смертельной гипотермии при высоких концентрациях этанола в организме. Полное истощение запасов гликогена свидетельствует о медленном темпе переохлаждения и, возможно, связано с первоначально низким содержанием гликогена в тканях. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что чем больше концентрация этанола в организме, тем меньше времени прошло от начала фазы элиминации до прекращения жизнедеятельности и, соответственно, происходит более быстрый гликогенолиз в тканях.

Была выделена группа из 540 случаев с диагнозом общее переохлаждение организма, у которых в мышцах и миокарде гликоген отсутствовал, а в печени сохранялся. Среди них оказалось 68% в состоянии алкогольного опьянения. При наличии этанола в крови более половины наблюдений составили случаи с низким содержанием гликогена в печени, умеренное снижение отмечено в 20% наблюдений, а в 4% случаев содержание гликогена в печени не было снижено. Содержание этанола в крови и моче, а также коэффициент этанолурия/этанолемия не зависят от содержания гликогена в печени (таблица 1).

Таблица 1 – Содержание этанола в крови и моче в зависимости от содержания гликогена в печени

Содержание гликогена печени (мкмоль/г)	Кол-во наблюдений	Этанол крови (г/л)	р	Этанол мочи (г/л)	р	Коэффициент этанолурия /этанолемия	р
Более 100	14	2,1 ± 0,2	---	3,1 ± 0,4	---	1,46 ± 0,16	---
81-100	18	2,1 ± 0,3	> 0,5	3,1 ± 0,4	> 0,5	1,67 ± 0,27	> 0,2
61 – 80	54	2,1 ± 0,1	> 0,5	3,3 ± 0,2	> 0,5	1,76 ± 0,12	> 0,2
41 - 60	80	2,4 ± 0,1	> 0,2	3,6 ± 0,2	> 0,2	1,54 ± 0,06	> 0,5
21 - 40	118	2,2 ± 0,2	> 0,5	3,4 ± 0,2	> 0,5	1,58 ± 0,05	> 0,5
Менее 20	82	2,4 ± 0,1	> 0,2	3,5 ± 0,2	> 0,2	1,56 ± 0,06	> 0,5

Не выявлено отличий в содержании гликогена в печени при наличии или отсутствии этанола в крови и моче. При этом концентрация этанола в крови также не влияла на содержание гликогена в печени. Коэффициент этанолурия/этанолемия прогрессивно снижался с увеличением содержания этанола в крови аналогично, как и в предыдущей группе (рисунок 7).

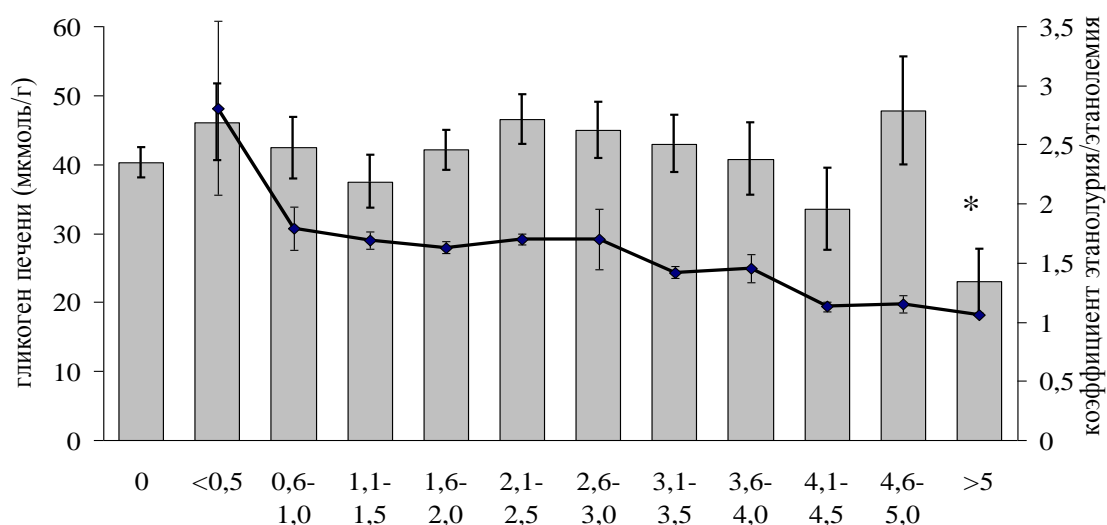


Рисунок 7 – Содержание гликогена в печени в зависимости от содержания этанола в крови при общем переохлаждении организма

По оси абсцисс: концентрация этанола (‰) в крови. По оси ординат слева: содержание гликогена (мкмоль/г) в печени. По оси ординат справа: коэффициент этанолурия/этанолемия. Столбики – содержание гликогена. Линия – коэффициент этанолурия/этанолемия. * – $p < 0,05$ по сравнению с первой группой (без наличия этанола в организме).

Таким образом, употребление этанола является фактором риска развития смертельной гипотермии, способствуя более быстрой утилизации гликогена в тканях, что сокращает время выживания при низких температурах окружающей среды. Наличие и степень алкогольного опьянения не влияет на содержание гликогена в печени при общем

переохлаждении организма. Определение содержания гликогена в тканях позволяет оценить танатогенез и провести дифференциальную диагностику гипотермии при наличии высоких концентраций этанола в организме.

Гипотермия является усугубляющим фактором при получении механических повреждений. Так, по данным литературы, около половины поступивших в стационар пациентов с травмами имели гипотермию, связанную с окружающей средой (Keane M., 2016), а пациенты с температурой тела ниже 32°C, несмотря на интенсивное проведение лечения, имели 100% летальный исход (Mommssen P., Zeckey C., Frink M., et al., 2012).

Проведены исследования содержания гликогена и лактата в тканях людей, получивших смертельную черепно-мозговую травму (ЧМТ). Все пострадавшие скончались в условиях низких температур окружающей среды. Содержание гликогена в тканях варьировало в широком диапазоне. В связи с этим все случаи наблюдений были разделены на четыре группы по содержанию гликогена в скелетной мышце (таблица 2).

Таблица 2 – Содержание гликогена в тканях при черепно-мозговой травме

группа	n	M ± m (мкмоль/г)	min – Max (мкмоль/г)	p	P ¹
Скелетная мышца					
К	16	23,0 ± 2,0	7,2 – 41,2	---	< 0,001
1	7	22,0 ± 1,8	16,9 – 30,6	> 0,5	< 0,001
2	20	10,7 ± 1,7	8,0 – 14,0	< 0,001	< 0,001
3	31	6,0 ± 1,9	4,3 – 7,9	< 0,001	> 0,1
4	53	0,8 ± 0,2	0,0 – 3,7	< 0,001	> 0,5
С1	25	0,0 ± 0,0	0,0 – 0,0	< 0,001	> 0,1
С2	30	2,2 ± 1,5	0,0 – 4,5	< 0,001	---
Печень					
К	16	93,0 ± 10,7	12,4 – 173,7	---	< 0,001
1	7	113,3 ± 23,6	32,2 – 174,0	> 0,5	< 0,001
2	20	71,1 ± 9,2	5,4 – 159,7	> 0,1	< 0,001
3	31	71,6 ± 6,5	12,2 – 148,7	> 0,1	< 0,001
4	53	14,2 ± 4,1	0,0 – 90,7	< 0,001	> 0,1
С1	25	0,0 ± 0,0	0,0 – 0,0	< 0,001	< 0,001
С2	30	20,0 ± 2,8	0,0 – 50,6	< 0,001	---
Миокард					
К	16	5,1 ± 2,0	0,0 – 30,5	---	> 0,2
1	7	15,3 ± 2,9	7,8 – 25,6	< 0,01	< 0,01
2	20	5,5 ± 1,0	0,0 – 14,2	> 0,5	< 0,5
3	31	5,5 ± 1,1	0,0 – 16,1	> 0,5	< 0,5
4	53	2,3 ± 0,6	0,0 – 14,1	> 0,2	> 0,5
С1	25	0,0 ± 0,0	0,0 – 0,0	< 0,05	< 0,01
С2	30	2,5 ± 0,8	0,0 – 18,6	> 0,2	---
Примечание – p – по сравнению с контролем; P ¹ – по сравнению с группой С2					

Первую группу составили пострадавшие с нормальным содержанием гликогена. Во вторую группу вошли случаи с умеренным снижением гликогена, в третью группу – со значительным снижением гликогена. Четвертую группу составили лица, у которых гликоген

во всех тканях не определялся или определялся в «следовых» количествах, что характерно для общего переохлаждения организма. Группу контроля составили лица, скончавшиеся от острого инфаркта миокарда. Две группы сравнения (С1 и С2) составили случаи с общим переохлаждением организма: в первой группе сравнения (С1) гликоген во всех трех объектах не определялся, во второй группе (С2) установлено значительное снижение гликогена в тканях. Снижение содержания гликогена в печени и скелетной мышце связано с травматическим шоком и свидетельствует о периоде переживаемости после получения травмы. Широкий диапазон данных о содержании гликогена в печени в каждой группе наблюдений, прежде всего, связан с первоначальным исходным уровнем, что зависит от многих причин, в частности, от постпрандиального периода. Содержание гликогена в миокарде также сильно варьировало, часто наблюдалось полное его отсутствие. Связано это с тем, что утилизация гликогена в миокарде наступает очень быстро при явлениях гипоксии, связанной с особенностями танатогенеза.

Содержание лактата в скелетной мышце первой и второй групп не отличалось от контроля, но было резко снижено в четвертой группе (рисунок 8).

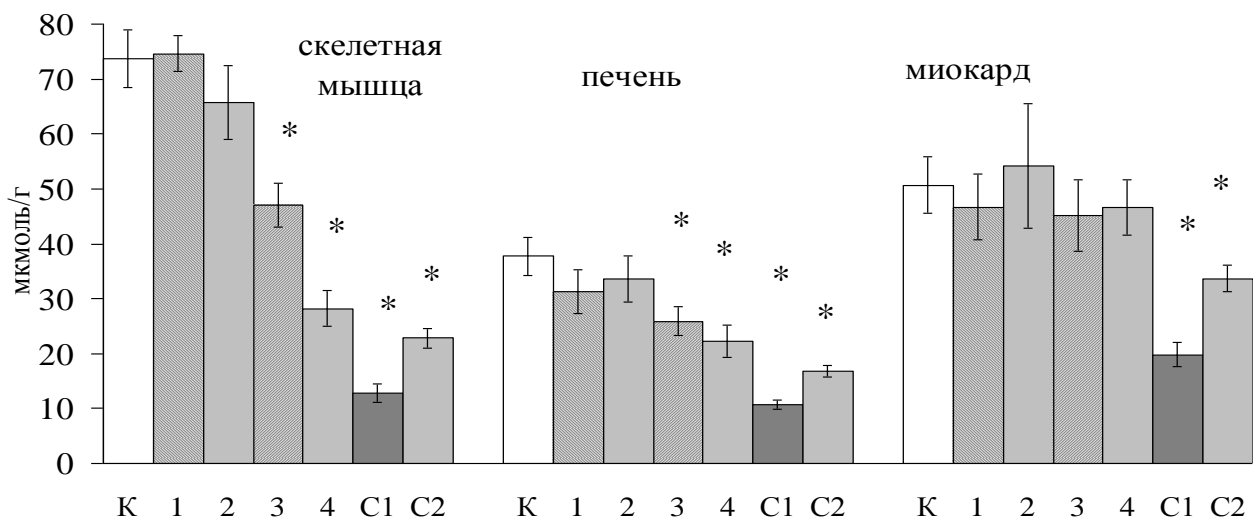


Рисунок 8 – Содержание лактата в тканях при черепно-мозговой травме

По оси абсцисс: К – контроль (инфаркт миокарда); 1 – 4 – группы наблюдений по содержанию гликогена в скелетной мышце: 1 – с нормальным содержанием, 2 – с умеренным снижением, 3 – со значительным снижением, 4 – с отсутствием гликогена или наличием его в виде «следов»; С1–С2 – группы сравнения (С1 – гликоген во всех трех объектах не определялся, С2 – значительное снижение гликогена в тканях). По оси ординат: содержание лактата (мкмоль/г). * – $p < 0,05$ по отношению к контролю.

При анализе содержания лактата в третьей группе установлено, что снижение лактата ниже 41,0 мкмоль/г (так как наибольшее значение у лиц, скончавшихся от общего переохлаждения организма составило 40,1 мкмоль/г, и наименьшее во второй группе – 41,0 мкмоль/г, скончавшихся в результате ЧМТ) отмечено в 1/3 случаях. Содержание лактата в печени оказалось менее информативным. Содержание лактата в миокарде не отличалось от контроля во всех исследуемых группах, но было выше групп сравнения.

Утопления в воде составляют около 5% от общего количества погибших людей, при этом примерно в 80% случаев пострадавшие находились в состоянии алкогольного опьянения (Пермяков А.В., Ковалева М.С., 2002). Одним из механизмов танатогенеза может явиться общее переохлаждение организма, которое и приводит к трагедии при нахождении в холодной воде (Попов В.Л., Исаков В.Д., Ситник В.И., 1990; Чудаков А.Ю., Толмачёв И.А., Хрусталёва Ю.А., Божченко А.П., 2023).

Изучено содержание гликогена и лактата в тканях и проведен анализ показателей углеводного обмена для уточнения процессов танатогенеза при утоплении в условиях низких температур. Снижение содержания гликогена в печени и скелетной мышце связано с холодовым и эмоциональным шоком и свидетельствует о периоде борьбы организма за выживание. В связи с широким диапазоном исследуемых величин все случаи наблюдений были разделены на четыре группы по содержанию гликогена в скелетной мышце (таблица 3).

Таблица 3 – Содержание гликогена в тканях при утоплении

Группа	n	M ± m (мкмоль/г)	min – Max (мкмоль/г)	p	p ₁
Скелетная мышца					
К	16	23,0 ± 2,0	7,2 – 41,2	---	< 0,001
1	9	19,7 ± 1,3	16,4 – 28,1	> 0,1	< 0,001
2	20	11,1 ± 0,5	8,2 – 14,9	< 0,001	< 0,001
3	18	6,0 ± 0,3	4,2 – 7,9	< 0,001	< 0,02
4	33	0,8 ± 0,2	0,0 – 3,5	< 0,001	> 0,2
С1	25	0,0 ± 0,0	0,0 – 0,0	< 0,001	> 0,1
С2	30	2,2 ± 1,5	0,0 – 4,5	< 0,001	---
Печень					
К	16	93,0 ± 10,7	12,4 – 173,7	---	< 0,001
1	9	92,2 ± 11,0	40,7 – 147,5	> 0,5	< 0,001
2	20	79,6 ± 8,4	32,8 – 178,1	> 0,2	< 0,001
3	18	44,0 ± 4,8	14,5 – 86,9	< 0,001	< 0,001
4	33	31,7 ± 5,8	0,0 – 118,7	< 0,001	> 0,05
С1	25	0,0 ± 0,0	0,0 – 0,0	< 0,001	< 0,001
С2	30	20,0 ± 2,8	0,0 – 50,6	< 0,001	---
Миокард					
К	16	5,1 ± 2,0	0,0 – 30,5	---	> 0,2
1	9	3,1 ± 1,0	0,0 – 10,1	> 0,2	> 0,5
2	20	3,2 ± 0,8	0,0 – 12,8	> 0,2	> 0,5
3	18	3,3 ± 0,9	0,0 – 11,1	> 0,2	> 0,5
4	33	1,9 ± 0,7	0,0 – 13,8	> 0,1	> 0,5
С1	25	0,0 ± 0,0	0,0 – 0,0	< 0,02	< 0,01
С2	30	2,5 ± 0,8	0,0 – 18,6	> 0,2	---
Примечание – p – по сравнению с контролем; p ₁ – по сравнению с группой С2					

В каждой группе наблюдался широкий диапазон данных в содержании гликогена в печени, что зависит от многих причин, в частности от постпрандиального периода и первоначального исходного уровня. Вместе с тем достоверных различий не установлено соответственно между 1 – 2 и 3 – 4 группами (p > 0,05). Снижение в содержании гликогена

в печени отмечены в третьей и четвертой группах по сравнению с первыми двумя ($p < 0,001$), что свидетельствует о явлении гликогенолиза для поддержания температурного гомеостаза. Гликоген не является основным энергетическим субстратом для миокарда, достоверных изменений его содержания в исследуемых группах не установлено ($p > 0,2$).

Содержание лактата в тканях при утоплении для каждой группы наблюдений оказалось аналогичным, как и при ЧМТ. Содержание лактата в скелетной мышце резко снижается ($p < 0,001$) при развитии гипотермии – 4-я группа наблюдений (рисунок 9).

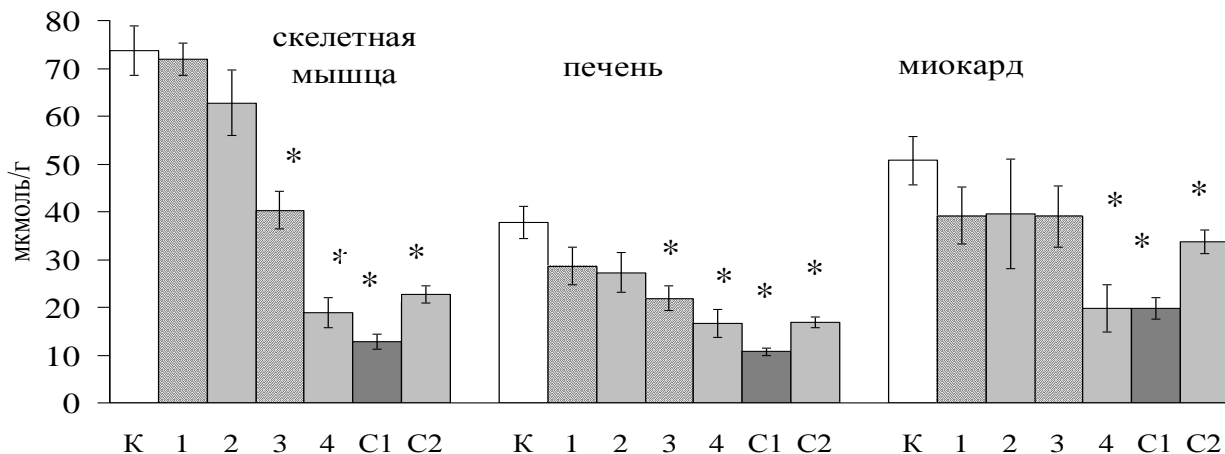


Рисунок 9 – Содержание лактата в тканях при утоплении

По оси абсцисс: К – контроль (инфаркт миокарда); 1 – 4 – группы наблюдений по содержанию гликогена в скелетной мышце: 1 – с нормальным содержанием, 2 – с умеренным снижением, 3 – со значительным снижением, 4 – с отсутствием гликогена или наличием его в виде «следов»; С1–С2 – группы сравнения (С1 – гликоген во всех трех объектах не определялся, С2 – со значительным снижением гликогена в тканях). По оси ординат: содержание лактата (мкмоль/г). * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, наиболее информативным и достоверным для диагностики общего переохлаждения организма оказалось содержание гликогена и лактата в скелетной мышце. Содержание гликогена в скелетной мышце резко снижено или он полностью не определяется. Выявлен новый метаболический маркер – снижение содержания лактата в скелетной мышце ниже 43 мкмоль/г даже при умеренном снижении гликогена характерно для общего переохлаждения организма. Установлено, что развитие общего переохлаждения организма, как непосредственной причины смерти при утоплении или ЧМТ в условиях низких температур окружающей среды, наблюдается более чем в половине случаев.

Диагностика сахарного диабета (СД) у пострадавших проводилась по определению гликированного гемоглобина. Для диагностики СД используются различные методы по определению количественного содержания гликогемоглобина в крови, что является важным показателем для установления наличия у пострадавших при жизни сахарного диабета. Содержание гликогемоглобина в постмортальном периоде соответствует референтным величинам для крови живых людей и не зависит от вариантов танатогенеза и длительности постмортального периода (Chen C., Glagov S., Mako M., et al., 1983; Качина Н.Н., 1991;

Николаев Б.С., Кинле А.Ф., Самаркина О.Ю., 2010; Grenier V., Hupré G., Lamarche M., Mireault P., 2012). Вместе с тем повышенное содержание гликогемоглобина свидетельствует только о наличии и степени тяжести заболевания у пострадавших при жизни СД, но не свидетельствует о причине неблагоприятного исхода (Акимов П.А., Терехина Н.А., 2001).

Для дифференциальной диагностики диабетических ком следует использовать биохимический анализ СТ глаза. В норме глюкоза в СТ глаза не определяется. Наличие глюкозы в СТ глаза свидетельствует об антемортальной гипергликемии у больных СД (таблица 4), а также является следствием эмоционального и(или) физического стресса в антемортальном периоде (таблица 9). Полученные данные позволили выявить биохимические маркеры причины смерти для дифференциальной диагностики диабетических ком.

Критерием диагностики гиперосмолярной некетоацидотической комы (гипергликемической комы) является содержание глюкозы в СТ глаза, превышающее 17 ммоль/л (Патент 2131700, Акимов П.А., Терехина Н.А., 1999). В зарубежной литературе имеются публикации, указывающие на состояние гипергликемической комы при содержании глюкозы в СТ глаза более 10 ммоль/л (Karlovsek M.Z., 2004; Mitchell R., Thomas S.D., Langlois N.E., 2013; Zilg B., Alkass K., Berg S., Druid H., 2009). В наших исследованиях установлено, что содержание глюкозы в СТ глаза, превышающее 9 ммоль/л, но ниже 17,0 ммоль/л, свидетельствует о прекоматозном состоянии (таблица 4).

Таблица 4 – Содержание глюкозы в стекловидном теле глаза больных сахарным диабетом

Танатогенез	n	n ₁	M ± m (ммоль/л)	min – Max (ммоль/л)	p
Инфаркт миокарда	66	36	1,5 ± 0,3	0,0 – 6,5	---
Эндогенная интоксикация	53	30	2,1 ± 0,4	0,0 – 8,9	> 0,2
Гиперосмолярная некетоацидотическая кома	15	15	27,1 ± 2,9	16,9 – 60,7	< 0,001
Прекоматозное состояние	20	20	13,6 ± 0,5	9,0 – 16,6	< 0,001
Гиперосмолярная кетоацидотическая кома	10	10	22,6 ± 3,9	12,2 – 49,8	< 0,001
Кетоацидотическая кома	9	4	0,9 ± 0,5	0,0 – 4,3	> 0,2
Гипогликемическая кома	13	0	0,0 ± 0,0	0,0 – 0,0	< 0,001
Примечание – n – количество наблюдений n ₁ – количество наблюдений с наличием глюкозы в СТ глаза					

Установлено, что определение содержания ацетоуксусной кислоты в СТ глаза может использоваться для диагностики кетоацидотической комы как у больных сахарным диабетом, так и алкогольного кетоза в постмортальном периоде. Разработан способ постмортальной диагностики кетоза по биохимическому анализу СТ глаза. Ацетоацетат в СТ глаза не выявлен при инфаркте миокарда, травмах, механической асфиксии, синдроме эндогенной интоксикации (ЭИ), а также у скончавшихся в результате гипогликемической

комы. В группе больных СД, погибших в результате гиперосмолярной некетоацидотической комы (гипергликемической), и в группе с прекоматозным состоянием наличие ацетоацетата выявлено в половине всех случаев, но максимальное содержание не превышало 2,0 ммоль/л. Единичные случаи наличия ацетоацетата установлены в группах больных СД с инфарктом миокарда и ЭИ, при этом содержание ацетоацетата в СТ глаза не превышало 1,5 ммоль/л (таблица 5).

Резкое увеличение содержания ацетоацетата в СТ глаза наблюдалось у всех больных СД, скончавшихся в результате кетоацидотической комы. Наибольшее содержание ацетоацетата отмечено в группе больных СД, погибших в результате гиперосмолярной кетоацидотической комы (гипергликемия + кетоацидоз). Высокое содержание ацетоацетата отмечено также у лиц без наличия сахарного диабета при алкогольном кетозе (таблица 5).

Таблица 5 – Содержание ацетоацетата в стекловидном теле глаза при кетозе

Танатогенез	n	n ₁	M ± m (n ₁) (ммоль/л)	min – Max (ммоль/л)	p
Острый инфаркт миокарда	34	0	0,0 ± 0,0	0,0 – 0,0	---
Травмы, асфиксия	17	0	0,0 ± 0,0	0,0 – 0,0	> 0,5
Эдогенная интоксикация	19	0	0,0 ± 0,0	0,0 – 0,0	> 0,5
Острый инфаркт миокарда (СД)	66	7	0,9 ± 0,1	0,0 – 1,5	< 0,001
Эндогенная интоксикация (СД)	53	5	1,0 ± 0,1	0,0 – 1,5	< 0,001
Гиперосмолярная некетоацидотическая кома (гипергликемическая)	15	6	1,3 ± 0,1	0,0 – 1,5	< 0,001
Прекоматозные состояния	20	7	1,0 ± 0,1	0,0 – 2,0	< 0,001
Гипогликемическая кома	13	0	0,0 ± 0,0	0,0 – 0,0	> 0,5
Гиперосмолярная кетоацидотическая кома (гипергликемия + кетоацидоз)	10	10	8,3 ± 2,2	3,0 - 22,0	< 0,001
Кетоацидотическая кома	9	9	6,9 ± 1,0	4,0 - 10,5	< 0,001
Алкогольный кетоз	2	2	4,5	2,5 - 6,5	< 0,001
Примечание – n – количество наблюдений n ₁ - количество наблюдений с положительным результатом на ацетоацетат СД – наличие сахарного диабета					

Содержание лактата в трупной крови существенно выше физиологических показателей живых людей. Резкое повышение лактата крови связано с особенностями течения агонального периода. Содержание лактата крови оказалось практически одинаковым при разных причинах наступления смерти как у больных СД, так и не имевших при жизни данного заболевания (таблица 6). Только у лиц, скончавшихся в результате гипогликемической комы, уровень лактата крови был снижен в три – четыре раза. Резкое снижение концентрации лактата в крови обусловлено недостатком глюкозы в организме.

Таблица 6 – Содержание лактата крови в зависимости от танатогенеза

Танатогенез	n	M ± m (ммоль/л)	min – Max (ммоль/л)	P
Острый инфаркт миокарда	39	39,3 ± 1,7	22,2 – 69,6	---
Острый инфаркт миокарда *	64	45,4 ± 1,4	20,5 – 69,8	< 0,01
Эндогенная интоксикация	23	38,1 ± 2,0	22,4 – 54,0	> 0,5
Эндогенная интоксикация *	27	43,0 ± 2,6	21,4 – 62,5	> 0,2
Гиперосмолярная кома *	28	39,4 ± 2,2	17,9 – 58,3	> 0,5
Диабетическая прекома *	19	46,2 ± 2,7	25,2 – 65,4	< 0,5
Диабетический кетоацидоз *	27	37,7 ± 1,6	21,0 – 54,4	> 0,2
Механические травмы	24	40,7 ± 1,6	20,9 – 57,9	> 0,5
Острые отравления	14	44,3 ± 3,8	22,8 – 68,3	> 0,2
Механическая асфиксия	27	46,7 ± 2,1	25,7 – 68,2	< 0,01
Гипогликемическая кома *	12	11,5 ± 1,1	5,5 – 17,0	< 0,001
Гипогликемическая кома	5	10,0 ± 2,2	2,1 – 14,7	< 0,001
Примечание – * – наличие сахарного диабета				

Содержание лактата в СТ глаза изменялось в зависимости от причины смерти. Достоверное увеличение уровня лактата в СТ глаза установлено только в группе больных СД с синдромом ЭИ при наличии глюкозы в стекловидном теле. Снижение лактата в СТ глаза наблюдалось при травмах, острых отравлениях, механической асфиксии, что связано с более коротким агональным периодом (таблица 7).

Таким образом, установлено, что содержание лактата в СТ глаза отражает длительность агонального периода. Чем длительнее протекает агония, тем уровень лактата в СТ глаза выше. Наибольшее снижение содержания лактата в СТ глаза отмечено при гипогликемической коме как у больных СД, так и не имевших при жизни данного заболевания. При этом в половине случаев лактат в СТ глаза не определялся. На основании полученных данных разработан способ диагностики гипогликемической комы, не зависящий от длительности постмортального периода (Патент № 2261440 «Способ диагностики гипогликемической комы в постмортальном периоде», 2005). Содержание лактата в крови менее 16 ммоль/л, в СТ глаза менее 10 ммоль/л при отсутствии глюкозы служат маркерами наступления смерти в результате гипогликемической комы. Эти исследования малозатратны, но вместе с тем полученный результат важен для постановки диагноза.

Разработанные нами способы диагностики ком гарантируют высокую точность и достоверность результата, в то время как затраты на проведение анализа минимальны. Данные исследования – определение содержания глюкозы, лактата, кетоновых тел (ацетоацетата) в СТ глаза – рекомендуется проводить как скрининговые у всех лиц, скончавшихся скоропостижно. Полученные нами результаты в дальнейшем были подтверждены работами иностранных исследователей (Hess C., Musshoff F., Madea B., 2011).

Таблица 7 – Содержание лактата и глюкозы в стекловидном теле глаза в зависимости от танатогенеза

Танатогенез	n	M ± m лактат (ммоль/л)	min – Max лактат (ммоль/л)	p	M ± m глюкоза (ммоль/л)
Группа сравнения	42	23,7 ± 1,1	13,4 – 43,1	---	0,0 ± 0,0
Острый инфаркт миокарда + СД	11	21,6 ± 2,6	12,3 – 41,0	> 0,2	0,0 ± 0,0
Острый инфаркт миокарда + СД +глюкоза	20	28,7 ± 3,3	5,0 – 73,7	> 0,1	3,0 ± 0,6
Травмы	19	16,8 ± 1,4	8,2 – 25,3	< 0,001	0,0 ± 0,0
Острое нарушение мозгового кровообращения	7	21,2 ± 1,9	16,2 – 24,7	> 0,2	0,0 ± 0,0
Отравления	8	17,6 ± 2,1	10,7 – 29,5	< 0,02	0,0 ± 0,0
Механическая асфиксия	11	13,3 ± 1,5	5,6 – 22,3	< 0,001	0,0 ± 0,0
Эндогенная интоксикация + СД	9	23,2 ± 3,6	8,9 – 46,7	> 0,5	0,0 ± 0,0
Эндогенная интоксикация + СД +глюкоза	15	32,1 ± 3,9	9,8 – 60,2	< 0,05	4,0 ± 0,9
Эндогенная интоксикация + глюкоза	4	25,9 ± 1,3	22,7 – 28,9	> 0,2	3,7 ± 2,2
Гипергликемическая кома + СД + глюкоза	15	26,9 ± 1,9	17,7 – 42,7	> 0,2	19,1 ± 1,7
Кетоацидотическая кома + СД + глюкоза	12	20,9 ± 3,4	7,2 – 48,7	> 0,2	14,0 ± 4,1
Гипогликемическая кома + СД	9	4,3 ± 1,3	0,0 – 9,8	< 0,001	0,0 ± 0,0
Гипогликемическая кома	3	3,6 ± 2,7	0,0 – 8,8	< 0,001	0,0 ± 0,0
Примечание – СД – больные СД; +глюкоза – наличие глюкозы в СТ глаза					

При проведении сравнительного анализа смертности больных СД за последние 20 лет установлено снижение частоты смертельных осложнений в результате диабетических ком с 42,2% до 15,6%. При этом прекоматозные состояния отмечены только в последнее десятилетие. Полученные данные можно объяснить улучшением диагностики, лечения и профилактики осложнений СД среди населения.

Гипогликемическая кома у больных СД встречается довольно редко, значительно чаще она наблюдается у лиц, не болевших при жизни данным заболеванием. Гипогликемия встречается довольно часто при алкоголизме (15 – 40%), действии различных лекарственных средств (13 – 32%), вследствие большой физической нагрузки, при отравлении грибами, большом перерыве между едой и только до 3% при эндокринных расстройствах (Klatt E.C., Beatie Ch., Noquchi Th.T., 1988; Lionte C., Sorodos L., Laba V., 2004; Mendoza A., Kim Y.N., Chernoff A., 2005). После употребления алкоголя гипогликемическое состояние может развиваться через 1 – 2 и даже 4 – 5 дней (Бокарев И.Н., Великов В.К., Шубина О.И., 1999).

В судебно-медицинской литературе не имеется каких-либо данных о встречаемости гипогликемической комы, как непосредственной причине смерти. В связи с этим были проведены скрининговые исследования секционного материала от 2291 трупов людей, стоявших при жизни на учете с заболеванием СД и 418 трупов людей пожилого возраста без

данного заболевания. Проведен биохимический анализ крови и СТ. В крови определяли содержание гликогемоглобина для дифференциальной диагностики наличия или отсутствия СД, в СТ содержание глюкозы и лактата. Среди больных СД наличие гипогликемической комы установлено у 96 пострадавших, что составило 4,2%, при этом наличие этанола в организме выявлено в 12 случаях (12,5%). Среди лиц без данного заболевания гипогликемическая кома установлена у 48 умерших, что составило 11,5%, при этом наличие незначительного содержания этанола установлено только у 3 пострадавших (6,2%).

Одной из задач нашего исследования был поиск метаболических маркеров для разработки не зависящего от длительности постмортального периода способа диагностики механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей. Для решения поставленной задачи проведено определение суммарного содержания глюкозы и лактата в крови из периферической вены (бедренной или подвздошной) и в крови из синусов ТМО. В группе сравнения (инфаркт миокарда) содержание глюкозы в сыворотке крови из синусов ТМО практически не отличалось от содержания в сыворотке крови из бедренной вены. При механической асфиксии вследствие сдавления органов шеи петлей наблюдалось резкое снижение содержания глюкозы в сыворотке крови из синусов ТМО вплоть до полного исчезновения. В сыворотке крови из бедренной вены в некоторых случаях отмечено повышение содержания глюкозы. При этом разница в содержании глюкозы была резко выражена. Указанный параметр прослеживался только в первые двое суток постмортального периода. В более позднем сроке, в связи с различным темпом утилизации глюкозы, зависящем от места забора крови и температуры окружающей среды, данный параметр был не информативен. Определение суммарного содержания глюкозы и лактата намного повысило диагностическую и доказательную ценность теста (таблица 8).

Таблица 8 – Разница в суммарном содержании глюкозы и лактата в сыворотке крови из разных отделов венозной системы (бедренной вены и синусов твердой мозговой оболочки) при механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей

Группа исследований	n	M ± m (ммоль/л)	min – Max (ммоль/л)	p
Группа сравнения	8	- 0,1 ± 0,5	- 1,1 – 0,8	---
Механическая асфиксия	13	11,0 ± 2,1	4,6 – 29,0	< 0,001

Таким образом, разница в суммарном содержании глюкозы и лактата (в пересчете на глюкозу) между сывороткой крови из бедренной вены и сывороткой крови из синусов ТМО, превышающая 4,5 ммоль/л, является маркером наступления смерти в результате сдавления органов шеи петлей. При этом чем длительнее протекала агония, тем больше была разница показателей. На основании проведенных исследований получен патент на изобретение (Патент № 2302001 «Способ диагностики механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей», 2007).

В постмортальном периоде не всегда возможно использовать сыворотку из-за гемолиза крови. Для повышения точности было исследовано содержание указанных метаболитов в цельной крови. Был использован параметр «Дельта», который представляет собой разницу в суммарном содержании глюкозы и лактата (в пересчете на глюкозу) между кровью из бедренной вены и кровью из синусов ТМО. В контрольных группах данный параметр не превышал 5,0 ммоль/л.

При механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей при повешении (суицид) в 80% случаев параметр «Дельта» явно указывал на острое нарушение мозгового кровообращения. При этом в 20% случаев количественный показатель параметра «Дельта» соответствовал нормальным величинам. Связано это, очевидно, с рефлекторным раздражением рецепторов шеи (смерть может наступить в первые секунды), разной продолжительностью умирания (повешение с рывком, плавное повешение), а также имитацией суицида (Молин Ю.А., 1996; Мишин Е.С., 1997).

Практическое использование данного вида исследования целесообразно проводить в случаях убийств при удушении мягкой петлей (шарфом) со слабо выраженной странгуляционной бороздой и при дифференциальной диагностике прижизненного сдавления шеи или же имитации суицида (Молин Ю.А., 2014).

Использование дополнительного объекта исследования – СТ глаза, позволяет выявлять наличие антемортальной гипергликемии (по наличию глюкозы) у лиц, не болевших при жизни СД. Так, при механической асфиксии при повешении (суицид) глюкоза в СТ глаза в большинстве случаев (90%) отсутствует или наблюдается минимальное ее содержание, не отличающееся от уровня глюкозы при других причинах смерти (таблица 9, группа 7).

Таблица 9 – Содержание глюкозы в стекловидном теле глаза

№ группы	1	2	3	4	5	6	7	8
n	56	16	28	10	7	4	24	7
min – Max (ммоль/л)	0,0 – 1,5	0,0 – 1,4	0,0 – 3,4	0,0 – 1,8	0,0 – 0,7	0,0 – 1,0	0,0 – 0,6	0,6 – 9,4
наличие (n) глюкозы (%)	18 (32,1)	3 (18,8)	12 (42,9)	6 (60,0)	2 (28,6)	3 (75,0)	2 (8,3)	7 (100,0)
Примечание - номера групп: 1 – сердечная патология, 2 – соматические заболевания, 3 – травмы, 4 – отравление алкоголем, 5 – прочие отравления, 6 – утопление в воде, 7 – повешение (суицид), 8 – удушение (убийства). n – количество наблюдений.								

Полученные результаты согласуются с работами иностранных авторов – уровень адреналина в крови и СТ глаза при повешении не отличается от содержания этого гормона при других асфиктических состояниях и вариантах танатогенеза с длительным и коротким агональным периодом (Wilke N., Janssen H., Fahrenhorst C., et al., 2007), что опровергает принятое мнение о стрессовой ситуации у данных лиц.

Резкое, почти в 10 раз, повышение содержания глюкозы в СТ глаза выявлено в случаях убийств путем удушения петлей (таблица 9, группа 8). При этом наличие глюкозы в стекловидном теле выявлено в 100% наблюдений, а в половине случаев содержание глюкозы превысило 2,0 ммоль/л. Полученные данные свидетельствуют о явном эмоциональном и физическом стрессе в антемортальном периоде. Это исследование в ряде случаев дает возможность провести дифференциальную диагностику между суицидом и убийством при механической асфиксии от сдавления органов шеи петлей. Чем длительнее протекала борьба за выживание, тем в большей степени происходил гликогенолиз в печени, соответственно, тем больший уровень глюкозы определялся в крови и СТ глаза.

Таким образом, биохимический анализ крови из двух разных отделов периферической венозной системы (синусов ТМО и подвздошной вены) может быть использован в целях диагностики механической асфиксии от сдавления органов шеи петлей, что представляет особый интерес в судебно-медицинской практике. Предложен и обоснован биохимический анализ стекловидного тела глаза, который может быть использован для дифференциальной диагностики механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей, обусловленной суицидом или убийством.

Цереброваскулярная патология занимает 2-е место среди главных причин смерти, вместе с тем данная патология не распознается примерно в 60% случаев или ошибочно диагностируется как ЧМТ в 50% случаев (Гомонова И.Ю., 2013). При этом частота ишемического инсульта составляет около 80%, и только 20% приходится на геморрагический инсульт. Необходимо отметить, что ЧМТ также может вызывать острое нарушение мозгового кровообращения (Чучин М.Ю., Науменко Л.Л., 2004; Терехина Н.А., Анисимов Г.В., Орбиданс А.Г., 2011).

Биохимические изменения в крови при механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей обусловлены острым нарушением мозгового кровообращения. Аналогичные нарушения мозгового кровообращения выявлены при ЧМТ и инсульте (Патент № 2449284 «Способ постмортальной диагностики острого нарушения мозгового кровообращения», 2012). В связи с частым гемолизом крови в постмортальном периоде проведено исследование суммарного содержания глюкозы и лактата в цельной крови (таблица 10).

Установлено, что исследуемый параметр «Дельта» – разница в суммарном содержании глюкозы и лактата (в пересчете на глюкозу) между кровью из бедренной вены и кровью из синусов твердой мозговой оболочки – сохраняет свою значимость в течение длительного постмортального периода (до развития резких гнилостных изменений крови, до двух недель).

По своей сути параметр «Дельта» - это параметр острой гипоксии головного мозга. При показании более 5,0 ммоль/л в цельной крови это свидетельствует об остром нарушении мозгового кровообращения. При черепно-мозговой травме повреждение сосудов головного

мозга приводит к снижению кровотока на 30 % (Грузман А.Б., Хапий Х.Х., 1991) с развитием ишемии и гипоксии ткани, осложняющих течение патологического процесса.

Таблица 10 – Параметр «Дельта» при остром нарушении мозгового кровообращения

Группа наблюдений	n	M ± m (ммоль/л)	min – Max (ммоль/л)	p
1 группа сравнения (инфаркт миокарда)	18	2,1 ± 0,5	-3,0 – 5,0	---
2 группа сравнения (острое отравление этанолом)	16	-0,3 ± 0,7	-5,4 – 4,2	0,00212
Механическая асфиксия (суицид)	15	10,0 ± 1,9	1,3 – 27,0	0,00000
Механическая асфиксия (убийства)	7	11,3 ± 2,1	6,1 – 32,0	0,00000
Инсульт (внутричерепное кровоизлияние)	11	11,4 ± 1,9	5,4 – 26,8	0,00000
Черепно-мозговая травма	15	11,5 ± 1,4	5,5 – 28,3	0,00000

Показатели белкового обмена были использованы нами для диагностики синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ). В клинической практике диагностика ЭИ основывается на определении пептидов «средней молекулярной массы» (ПСММ). Развитие синдрома ЭИ обусловлено нарушением функции почек (острая и хроническая почечная недостаточность) или усиленной деградацией белковых молекул (при отравлениях деструктивными ядами, ожоговой болезни, синдроме «длительного раздавливания»), что также в дальнейшем приводит к нарушению функции почек. Установлено, что содержание ПСММ в сыворотке крови лиц группы сравнения, скончавшихся от инфаркта миокарда (без синдрома ЭИ), не превышало 2,8 г/л. У больных СД без наличия синдрома ЭИ максимальный показатель составил 2,9 г/л, что согласуется с нормальными показателями у живых людей (Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В., и др., 1991). При наличии синдрома ЭИ содержание ПСММ в сыворотке крови оказалось резко повышенным (рисунок 10).

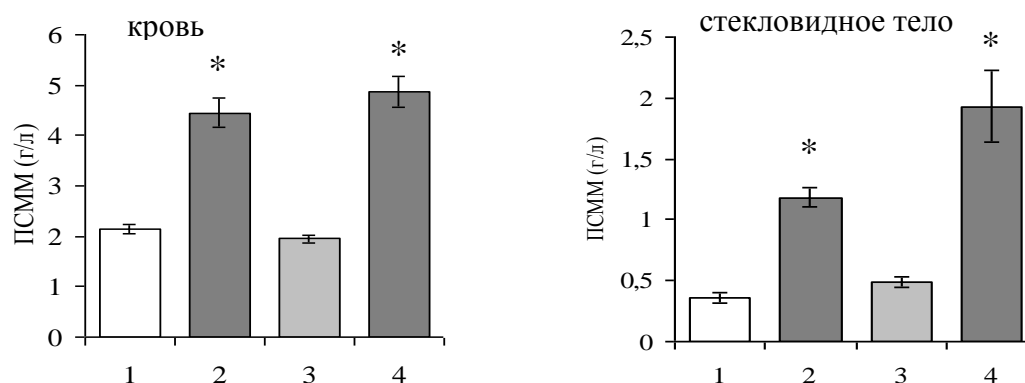


Рисунок 10 – Содержание пептидов «средней молекулярной массы» в крови и стекловидном теле глаза

По оси абсцисс: 1 – группа сравнения, 2 – синдром эндогенной интоксикации, 3 – сахарный диабет, 4 – синдром эндогенной интоксикации на фоне сахарного диабета. По оси ординат: содержание пептидов «средней молекулярной массы» в г/л. * – $p < 0,05$ по сравнению с первой группой.

В ряде случаев невозможно провести данное исследование из-за гемолиза крови в постмортальном периоде. В связи с этим альтернативным объектом исследования было выбрано СТ глаза. Содержание ПСММ в СТ глаза контрольной группы оказалось ниже 0,5 г/л. В то же время в группе больных СД в половине случаев этот показатель был выше указанного значения и достигал 0,9 г/л. При наличии синдрома ЭИ содержание ПСММ в СТ глаза оказалось резко повышенным как у больных СД, так и у лиц без данного заболевания (рисунок 10). При проведении сравнительного исследования содержания ПСММ между сывороткой крови и СТ глаза установлена прямопропорциональная зависимость как в контрольной группе, так и у больных СД (рисунок 11).

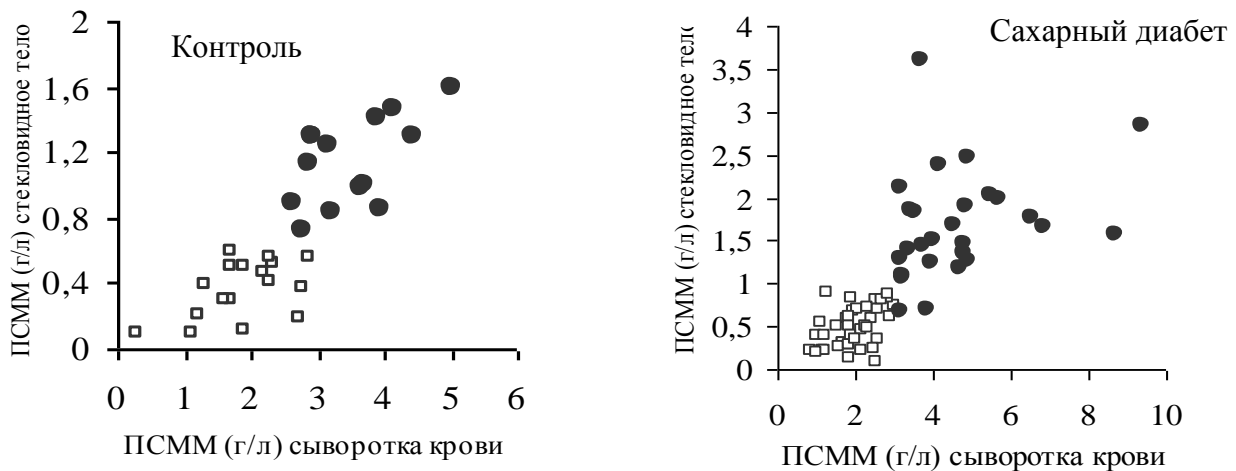


Рисунок 11 – Зависимость содержания пептидов «средней молекулярной массы» в стекловидном теле глаза от содержания пептидов «средней молекулярной массы» в крови
□ – без синдрома ЭИ, ● – синдром ЭИ

Сильная корреляция между содержанием ПСММ в крови и СТ глаза выявлена только у больных СД при наличии синдрома ЭИ. В контрольной группе, в группе больных с ЭИ и у больных СД без наличия синдрома ЭИ корреляционная связь оказалась умеренной (рисунок 11). Связано это с тем, что гемато-офтальмический барьер (ГОБ) избирательно пропускает определенные вещества, в том числе и пептиды.

При СД происходит нарушение проницаемости ГОБ. Увеличение проницаемости ГОБ вероятно связано со снижением при СД мембранного белка оклюдина примерно на 35% (Antonetti D.A., Barber A.J., Khin S., et al., 1998). При СД нарушение проницаемости ГОБ имеет прямую корреляцию с развитием диабетической ретинопатии, которая связана с продолжительностью диабета, уровнем гликогеоглобина и микроальбуминурией (Castillo A., Benitez del Castillo J.M., Diaz D., et al., 1996). Установлено, что из 85 сывороточных полипептидов 28 обнаружены в СТ глаза (Shires T.K., Faeth J.A., Pulido J.S., 1993). В то же время в СТ глаза больных СД обнаружен 51 протеин, 30 из которых не обнаружены в плазме крови (Nakanishi T., Koyama R., Ikeda T., Shimizu A., 2002).

Таким образом, биохимический анализ СТ глаза и сыворотки крови может быть использован для диагностики синдрома ЭИ в постмортальном периоде. Содержание ПСММ в СТ глаза и крови при синдроме ЭИ резко повышено как у больных сахарным диабетом, так и у лиц без данного заболевания. По результатам исследований получен патент на изобретение (Патент № 2532392 «Способ постмортальной диагностики синдрома эндогенной интоксикации», 2014).

Повышение креатинина в сыворотке крови – признак почечной недостаточности (ПН). Определение креатинина используется для диагностики заболеваний почек, в том числе и нефропатии при сахарном диабете. Креатинин является стабильным показателем в трупной крови, не зависит от места забора крови и длительности постмортального периода (Жаров В.В., Пашинян Г.А., Асташкина О.Г., 2003; Madea H., Zhu B.L., Ishukawa T., et al., 2008; Zhu B.L., Ishida K., Quan L., et al., 2002). При СД развитие ПН связано с поражением сосудов вследствие гликирования белков и развития нефропатии.

Содержание креатинина в сыворотке трупной крови группы сравнения и больных СД без наличия ПН оказалось в 2 – 2,5 раза выше, чем у живых людей, но не превышало 240 мкмоль/л. Содержание креатинина в сыворотке трупной крови без наличия ПН соответствует литературным данным (Зороастров О.М., Авраменко Е.П., 2004.), увеличение отмечено только в 5 случаях у лиц группы сравнения и в 3 случаях у больных СД, при этом содержание ПСММ было в пределах нормальных величин.

Увеличение содержания креатинина в сыворотке трупной крови можно объяснить уменьшением содержания водной составляющей и особенностями агонального периода, связанного с продолжительной гипоксией и сопровождающегося мышечными сокращениями (Zhu B.L., Ishukawa T., Michiue T., et al., 2007; Madea H., Zhu B.L., Ishukawa T., et al., 2008). Известно, что содержание креатинина выше 177 мкмоль/л наблюдается при общем переохлаждении организма, гипертермии, пневмонии и острых отравлениях некоторыми лекарственными препаратами (Madea H., Zhu B.L., Ishukawa T., et al., 2008; Zhu B.L., Ishida K., Quan L., et al., 2002), что объясняется системным повреждением скелетных мышц.

Проведено определение содержания креатинина в СТ глаза. В группе сравнения и у больных СД без ПН содержание креатинина в СТ глаза не превышало 110 мкмоль/л. При ПН содержание креатинина резко увеличено как в сыворотке крови, так и в СТ глаза. Не выявлено статистически значимых отличий в содержании креатинина между группой больных СД и не страдавших при жизни данным заболеванием (рисунок 12).

Таким образом, биохимический анализ СТ глаза может быть использован для диагностики почечной недостаточности. Следует рекомендовать комплекс показателей метаболических нарушений – содержание креатинина и ПСММ как в сыворотке крови, так и в СТ глаза. Установлена прямая корреляция в содержании креатинина и пептидов средней молекулярной массы между стекловидным телом глаза и сывороткой крови.

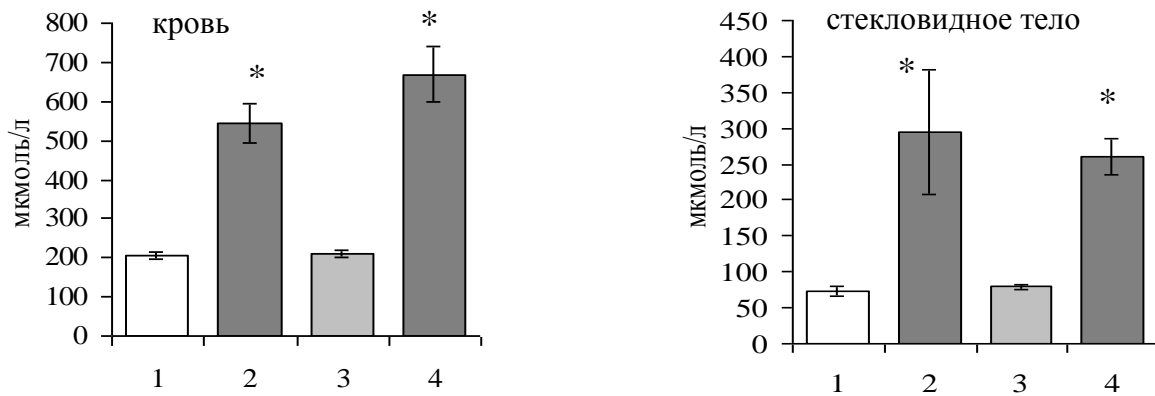


Рисунок 12 – Содержание креатинина в крови и стекловидном теле глаза

По оси абсцисс: 1 – группа сравнения, 2 – почечная недостаточность, 3 – сахарный диабет, 4 – почечная недостаточность на фоне сахарного диабета. По оси ординат: содержание креатинина в мкмоль/л. * – $p < 0,05$ по сравнению с первой группой.

Показатели белкового обмена были использованы нами при диагностике шоковых состояний. При шоке происходит угасание всех физиологических функций человека с развитием патологических процессов, в том числе синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома). Хронический ДВС-синдром также установлен при злоупотреблении алкоголем (Соловьев В.Г., Калашникова С.П., Никулина Е.Г., и др., 2021). Для прижизненной диагностики ДВС-синдрома используется ряд показателей, в том числе и определение фибриногена (главным образом, с помощью тромбина), однако эти методы невозможно использовать применительно к трупной крови.

Для постмортальной диагностики ДВС-синдрома предложено использовать сульфитолизный метод определения фибриногеновой фракции и проведение ряда паракоагуляционных тестов – этанолового, протаминасульфатного и β-нафтолового (Авраменко Е.П., Зороастров О.М., Галян С.Л., и др., 1998).

При сульфитолизном методе специфически осаждаются молекулы фибриногена и родственные ему молекулы, в структуре которых есть цепи и фрагменты распада фибриногена (Андреенко Г.В., Подорольская Л.В., 1979). При этом происходит осаждение и других белковых фракций крови (Царюк Л.А., Рыбачук В.Н., Шевченко Л.И., Толстых В.М., 1979). В связи с этим термин «фибриногеновая фракция» является более корректным, чем термин «фибриноген», применительно к сыворотке трупной крови.

Исследована сыворотка трупной крови 23 лиц, скончавшихся от шоковых состояний (анафилактический, токсический, ожоговый шок). Группы сравнения составили лица с инфарктом миокарда, механическими травмами и термическими ожогами. Минимальное содержание фибриногеновой фракции в случаях анафилактического и токсического шока оказалось 19,3 и 11,9 г/л соответственно, что достоверно выше нижнего показателя в других группах наблюдений (рисунок 13).

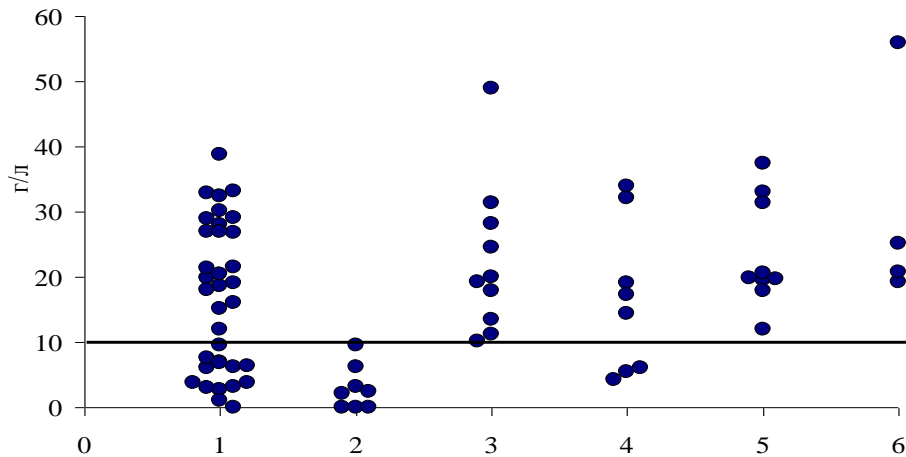


Рисунок 13 – Содержание фибриногеновой фракции в сыворотке трупной крови при шоковых состояниях

По оси абсцисс: 1 – инфаркт миокарда, 2 – ожоговая болезнь, 3 – острая ожоговая травма (ожоговый шок), 4 – механические травмы (ДТП), 5 – острые отравления (токсический шок), 6 – анафилактический шок. По оси ординат: содержание фибриногеновой фракции в г/л.

При термической травме ожоговый шок является причиной летальности в 21% – 25% случаев (Томилин В.В., Туманов В.П., Осипенкова-Вичтомова Т.К., 2001). В наших исследованиях содержание фибриногеновой фракции при острой ожоговой травме (ожоговый шок) оказалось почти на порядок выше ($p < 0,01$), чем при ожоговой болезни. При острой ожоговой травме минимальное содержание фибриногеновой фракции оказалось 10,1 г/л. Максимальное содержание этой фракции при ожоговой болезни составило 9,6 г/л, синдром ЭИ при этом выявлен в 100% случаев.

Высокое содержание фибриногеновой фракции установлено в 62% случаев смерти в результате механических травм при дорожно-транспортных происшествиях, что указывает на наличие ДВС-синдрома, обусловленного развитием травматического шока, и свидетельствует о периоде переживаемости после получения травмы. Установлено, что только в 43% случаев при инфаркте миокарда, содержание фибриногеновой фракции оказалось в пределах нормы. Таким образом, развитие ДВС-синдрома при инфаркте миокарда обусловлено в большинстве случаев наличием кардиогенного шока. Паракоагуляционные тесты оказались положительными в 6 случаях (8%) всех исследований при ДВС-синдроме. Этаноловый тест был положительным в трех случаях, протамина-сульфатный тест оказался положительным также в 3 случаях. Следовательно, несмотря на различные варианты танатогенеза, у большинства пострадавших агональный период сопровождался развитием шока. В основном развитие ДВС-синдрома ограничивалось развитием первой стадии, так как положительные результаты паракоагуляционных тестов начинают проявляться со второй стадии.

Таким образом, постмортальная диагностика шокового состояния любой этиологии возможна по наличию ДВС-синдрома. Количественное содержание фибриногеновой

фракции и результаты паракоагуляционных тестов позволяют проводить диагностику ДВС-синдрома. При анафилактическом, токсическом, ожоговом и других видах шока содержание фибриногеновой фракции резко увеличено. Положительные результаты паракоагуляционных тестов указывают на стадию синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе изучены молекулярные механизмы танатогенеза - реагирования организма на экстремальные воздействия в антемортальном периоде. Произведен поиск метаболических маркеров терминальных состояний при различных причинах наступления смерти. Обосновано использование современных и доступных биохимических методов исследования применительно к трупному материалу. Полученные данные позволили разработать новые медицинские технологии, выявить новые метаболические маркеры причины смерти и предложить их использование для практических целей. Новизна исследований подтверждена пятью патентами на изобретения.

Разработан новый метод определения показателей углеводного обмена в тканях. Полученные результаты на основе этого метода позволили выявить метаболические нарушения при действии на организм низких температур. При этом наиболее информативным объектом исследования оказалась мышечная ткань – выявлен новый метаболический маркер гипотермии (снижение содержания лактата в скелетной мышце), который может быть использован для дифференциальной диагностики общего переохлаждения организма.

Снижение содержания гликогена в печени установлено при острой алкогольной интоксикации. Высокая степень интоксикации этанолом способствует более быстрому развитию смертельной гипотермии.

Исследования показателей углеводного обмена крови позволили разработать новый способ диагностики острого нарушения мозгового кровообращения. Установлен новый метаболический маркер гипоксии головного мозга – параметр «Дельта».

Предложен нетрадиционный подход к биохимическому профилированию тканей при критических состояниях, в частности с использованием анализа стекловидного тела глаза. Показано, что наличие глюкозы в стекловидном теле свидетельствует об антемортальной гипергликемии. Определение рода смерти выходит за рамки компетенции судебных медиков, но в ряде случаев данный показатель может быть использован при дифференциальной диагностике между суицидом и убийством при механической асфиксии от сдавления органов шеи петлей, что может быть использовано следственными органами.

Биохимический анализ стекловидного тела глаза может быть использован для диагностики острых осложнений сахарного диабета. Выявлены новые метаболические маркеры и разработаны способы постмортальной дифференциальной диагностики диабетических ком (гипогликемической, кетоацидотической, гиперосмолярной

некетацидотической, гиперосмолярной кетоацидотической). Данные критерии позволяют также проводить диагностику алкогольного кетоза и алкогольной гипогликемии.

Разработаны критерии постмортальной диагностики шоковых состояний по выявлению ДВС-синдрома. Определение содержания пептидов «средней молекулярной массы» и креатинина в сыворотке крови и стекловидном теле глаза позволили разработать новый способ диагностики синдрома эндогенной интоксикации, который обусловлен почечной недостаточностью и/или усиленным распадом белковых структур, что наблюдается при ряде патологических состояний.

Таким образом, биохимический анализ тканей и жидкостей позволил разработать новые медицинские технологии и предложить метаболические маркеры для практического использования в диагностике причины наступления смерти. Все использованные биохимические методы исследования доступны для применения в лабораториях.

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в поиске и внедрении новых метаболических маркеров танатогенеза. Идентификация информативных биохимических маркеров терминальных состояний определяется не только задачами судебно-медицинских исследований, но и важностью получения новых данных о молекулярных механизмах танатогенеза для разработки эффективных методов предотвращения необратимых изменений при действии различных факторов на организм.

ВЫВОДЫ

1. Разработан способ определения метаболитов углеводного обмена в одной пробе биологического материала, не зависящий от срока между забором биологического материала и проведением лабораторного анализа. Результаты исследования позволяют изучать содержание гликогена, глюкозы, лактата как в самой ткани, так и в межтканевой жидкости.

2. Содержание гликогена в печени достоверно снижается как при остром отравлении этанолом, так и при инфаркте миокарда в состоянии алкогольного опьянения. В эксперименте установлено достоверное снижение содержания гликогена в печени при острой алкогольной интоксикации, сохраняющееся через сутки после употребления этанола.

3. Этанол является фактором, способствующим танатогенезу при гипотермии. Высокие концентрации этанола способствуют более быстрому переохлаждению организма. Степень алкогольного опьянения не влияет на уровень снижения гликогена в печени при общем переохлаждении организма.

4. Определение содержания гликогена и лактата в скелетной мышце позволяет оценить танатогенез при утоплении, черепно-мозговой травме в условиях низких температур и использовать полученные показатели для дифференциальной диагностики гипотермии. Содержание лактата в скелетной мышце менее 43 мкмоль/г, при умеренном снижении гликогена или его отсутствии, свидетельствует об общем переохлаждении организма как непосредственной причине смерти.

5. Разработан способ постмортальной диагностики острого нарушения мозгового кровообращения. Параметр «Дельта», превышающий 5,0 ммоль/л в цельной крови или 4,5 ммоль/л в сыворотке крови, свидетельствует об остром нарушении мозгового кровообращения. Определение содержания глюкозы в стекловидном теле глаза может быть использовано для дифференциальной диагностики между суицидом и убийством при механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей.

6. Биохимический анализ стекловидного тела глаза позволяет провести дифференциальную диагностику диабетических ком больных сахарным диабетом. Критериями диагностики гиперосмолярной некетацидотической комы (гипергликемической комы) являются: содержание глюкозы, превышающее 17 ммоль/л, отсутствие или незначительное содержание (до 1,5 ммоль/л) ацетоацетата. Содержание глюкозы, превышающее 9 ммоль/л, но ниже 17,0 ммоль/л, свидетельствует о состоянии прекомы.

7. Критериями диагностики кетоацидотической комы являются: резкое увеличение содержания ацетоацетата в стекловидном теле глаза – выше 4,0 ммоль/л, что характерно как для диабетического кетоацидоза, так и алкогольного кетоза, наличие (до 7 ммоль/л) или отсутствие глюкозы. Критериями диагностики гиперосмолярной кетоацидотической комы являются: содержание ацетоацетата более 2,5 ммоль/л и глюкозы более 7 ммоль/л.

8. Содержание лактата в крови менее 16 ммоль/л, отсутствие глюкозы и содержание лактата в стекловидном теле глаза менее 10 ммоль/л свидетельствует о гипогликемической коме как у больных сахарным диабетом, так и у лиц, не страдавших при жизни данным заболеванием. Разработанный способ диагностики гипогликемической комы не зависит от длительности постмортального периода. Установлено, что гипогликемическая кома в структуре смертности составляет 11,5% среди скоропостижной смерти.

9. Разработан способ диагностики синдрома эндогенной интоксикации. Содержание пептидов «средней молекулярной массы» в стекловидном теле глаза более 0,55 г/л и в сыворотке крови выше 2,9 г/л свидетельствует о наличии эндогенной интоксикации. Для диагностики почечной недостаточности рекомендуется дополнительно определять содержание креатинина в стекловидном теле глаза.

10. Выявлены метаболические маркеры для диагностики терминальных состояний (анафилактического, ожогового, токсического шока). Содержание фибриногеновой фракции в сыворотке крови более 10 г/л свидетельствует о наличии ДВС-синдрома в антемортальном периоде. Положительные паракоагуляционные тесты (этаноловый и протаминсульфатный) характеризуют стадии синдрома.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Биохимический скрининг - определение глюкозы, лактата, кетоновых тел в стекловидном теле глаза - рекомендуется проводить у всех скончавшихся скоропостижно для выявления коматозного состояния (гипергликемическая, гипогликемическая,

кетацидотическая кома), как непосредственной причины смерти. Взятие объекта рекомендуется проводить одноразовым шприцом с толстой иглой, медленно, так как стекловидное тело вязкое, в объеме не менее 2,0 мл путем прокола наружного угла глаза. Для устранения косметического дефекта другим шприцом (через эту же иглу) вводится физиологический раствор.

2. Для диагностики синдрома эндогенной интоксикации (почечная недостаточность, отравления, синдром длительного раздавливания) необходимо определять пептиды «средней молекулярной массы» и креатинин в стекловидном теле глаза и сыворотке крови.

3. Для диагностики острого нарушения мозгового кровообращения рекомендуется проводить определение содержания лактата и глюкозы в цельной крови из двух разных отделов венозной системы - бедренной вены и саггитального синуса твердой мозговой оболочки. Кровь забирают разными одноразовыми шприцами в объеме не менее 2,0 мл из каждого отдела.

4. Для исследования показателей углеводного обмена (гликогена, лактата, глюкозы) в тканях части печени, скелетной мышцы, миокарда массой около 1,0 – 2,0 г поместить в отдельные стеклянные или пластиковые флаконы с плотно закрывающимися пробками, залить ацетоном для фиксирования объектов в объемном соотношении не менее 1 : 5. Исследование рекомендуется проводить не ранее, чем через трое суток после фиксации объектов.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Патент 2261440 RU. Способ диагностики гипогликемической комы в постмортальном периоде / Терехина Н.А., Акимов П.А. // Изобретения. Полезные модели. - № 2004107018/15; Заявл. 09.03.2004; Оpubл. 27.09.2005; Бюл. № 27. – 5 с.

2. Акимов, П.А. Содержание глюкозы в стекловидном теле глаза при различных видах наступления смерти / П.А. Акимов, Н.А. Терехина // Вятский медицинский вестник. - 2007. - № 4. - С. 35-36.

3. Акимов, П.А. Биохимические исследования крови для диагностики механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей / П.А. Акимов // Проблемы экспертизы в медицине. - 2007. – Т. 7, № 2 [26]. - С. 35-37.

4. Патент 2302001 RU. Способ диагностики механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей / Акимов П.А., Терехина Н.А. // Изобретения. Полезные модели. - № 2006106032/15; Заявл. 26.02.2006; Оpubл. 27.06.2007; Бюл. № 18. – 6 с.

5. Акимов, П.А. Биохимические исследования в работе судебно-медицинской лаборатории / П.А. Акимов // Актуальные проблемы криминалистики и судебных экспертиз. Регион. межведомств. межвузов. научно-практ. конф.: Сб. научн. статей. - Ижевск, - 2007. - Вып. 2. - С. 135-140.

6. Акимов, П.А. Содержание ацетоуксусной кислоты в моче больных сахарным диабетом в постмортальном периоде / П.А. Акимов // Науч. сессия Пермской гос. мед. академии: Мат. - Пермь, - 2008. - С. 298-300.

7. Акимов, П.А. Влияние этанола на развитие смертельной гипотермии / П.А. Акимов, Н.А. Терехина // Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии. Росс. конф., посвящ. 80-летию со дня рождения Р.И. Лифшица, приуроч. к 65-летию Челябинской гос. мед. академии. Челябинск, - 2009. - С. 11-13.

8. Акимов, П.А. Использование биохимических методов исследований при проведении судебно-медицинских экспертиз трупов / П.А. Акимов: Метод. рекомендации. - Пермь, - 2009. - 28 с.

9. Акимов, П.А. Влияние острой алкогольной интоксикации на содержание гликогена в печени и скелетных мышцах / П.А. Акимов, А.Г. Орбиданс, Г.А. Терехин, Н.А. Терехина // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2010. - № 2. - С. 15-17.

10. Акимов, П.А. Использование показателей углеводного обмена крови и стекловидного тела глаза для постмортальной диагностики механической асфиксии / П.А. Акимов, Н.А. Терехина // Вестник новых медицинских технологий. - 2010. - Т. 17, № 3. - С. 150-153.

11. Акимов, П.А. Диагностическое значение определения ацетоуксусной кислоты в стекловидном теле глаза / П.А. Акимов, Н.А. Терехина // Клиническая биохимия: единство фундаментальной науки и лабораторной диагностики. Регион. научно-практ. конф., посвящ. 70-летию проф. П.Н. Шарева: Мат. - Ижевск, - 2010. - С. 3-5.

12. Акимов, П.А. Диагностика кетоза по биохимическому анализу стекловидного тела глаза / П.А. Акимов, Н.А. Терехина // Проблемы экспертизы в медицине. - 2010. - Т. 10, № 3-4 [39-40]. - С. 30-32.

13. Акимов, П.А. Показатели углеводного обмена в биологических тканях при общем переохлаждении организма / П.А. Акимов // Науч. сессия Пермской гос. мед. академии: Мат. - Пермь, - 2011. - С. 91-92.

14. Акимов, П.А. Судебная биохимия: возможности современной диагностики / П.А. Акимов, В.И. Витер // Судебная медицина и медицинское право: актуальные вопросы: научно-практ. конф. с международ. участием, посвящ. памяти заслуж. деятеля науки РФ, проф. Г.А. Пашиняна: Мат. - М., - 2011. - С. 39-43.

15. Патент 2449284 RU. Способ постмортальной диагностики острого нарушения мозгового кровообращения / П.А. Акимов. // Изобретения. Полезные модели. - № 2011107403/15; Заявл. 25.02.2011; Оpubл. 27.04.2012; Бюл. № 12. - 6 с.

16. Акимов, П.А. Постмортальное определение пептидов «средней молекулярной массы» в сыворотке крови больных сахарным диабетом / П.А. Акимов // Науч. сессия Пермской гос. мед. академии: Мат. - Пермь, - 2012. - С. 66-67.

17. Терехина, Н.А. Диагностическое значение определения содержания лактата крови при черепно-мозговой травме / Н.А. Терехина, П.А. Акимов, Анисимов Г.В. // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. - Т. 19, № 4. - С. 58-59.

18. Витер, В.И. Анализ содержания алкоголя в крови и моче при смертельной гипотермии / В.И. Витер, П.А. Акимов // Медицинская экспертиза и право. - 2012. - № 3. - С. 27-28.

19. Акимов, П.А. Биохимический анализ стекловидного тела глаза в постмортальной диагностике гипогликемической комы / П.А. Акимов, Н.А. Терехина // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. - 2012. - № 4. - С.60-62.

20. Патент 2453849 RU. Способ определения метаболитов углеводного обмена в биологических тканях / П.А. Акимов, Н.А. Терехина. // Изобретения. Полезные модели. - № 2011109275/15; Заявл. 11.03.2011; Оpubл. 20.06.2012; Бюл. № 17. – 5 с.

21. Акимов, П.А. Биохимический анализ стекловидного тела глаза в постмортальной диагностике почечной недостаточности / П.А. Акимов, Н.А. Терехина // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. - Т. 20, № 4. - С. 47-49.

22. Акимов, П.А. Содержание пептидов «средней молекулярной массы» в стекловидном теле глаза / П.А. Акимов // Науч. сессия Пермской гос. мед. академии имени академика Е.А. Вагнера, посвящ. 90-летию со дня рождения проф. Я.С. Циммермана: Сб. науч. работ проф.-преподават. состава. - Пермь, - 2013. - С. 3-5.

23. Акимов, П.А. Диагностическое значение определения содержания гликогена в тканях при острой алкогольной интоксикации / П.А. Акимов, Г.А. Терехин, А.Г. Орбиданс, Н.А. Терехина // Клиническая лабораторная диагностика. - Т. 58, 2013. - № 9. - С.118-118.

24. Акимов, П.А. Содержание креатинина в трупной крови больных сахарным диабетом / П.А. Акимов, Н.А. Терехина // Актуальные вопросы медицинской биохимии и клинической лабораторной диагностики. Росс. научно-практ. конф. с международ. участием, посвящ. памяти академика АН РТ, проф. Д.М. Зубаирова: Сб. науч. статей. - Казань, - 2013. - С. 12-15.

25. Терехина, Н.А. Влияние энтеросорбентов на токсикокинетику этанола / Н.А. Терехина, А.Г. Орбиданс, Г.А. Терехин, П.А. Акимов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2014. - Т. 24, № 1. - С. 10-10.

26. Акимов, П.А. Содержание метаболитов углеводного обмена в скелетной мышце / П.А. Акимов, Н.А. Терехина // Науч. сессия Пермской гос. мед. академии имени академика Е.А. Вагнера: Сб. науч. работ проф.-преподават. состава. - Пермь, - 2014. - С. 3-4.

27. Акимов, П.А. Биохимический анализ стекловидного тела глаза в дифференциальной диагностике ком при сахарном диабете // П.А. Акимов, Н.А. Терехина / Клиническая лабораторная диагностика. - 2014. - Т. 59, № 9. - С. 119-119.

28. Патент 2532392 RU. Способ постмортальной диагностики синдрома эндогенной интоксикации / П.А. Акимов, Н.А. Терехина. // Изобретения. Полезные модели. - № 2013123946/15; Заявл. 24.05.2013; Оpubл. 10.11.2014; Бюл. № 31. – 4 с.

29. Акимов, П.А. Биохимические исследования при механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей / П.А. Акимов // Науч. сессия Пермского гос. мед. ун-та имени академика Е.А. Вагнера: Сб. науч. работ проф.-преподават. состава. - Пермь, - 2015. - С. 3-6.

30. Акимов, П.А. Определение содержания метаболитов углеводного обмена в тканях / П.А. Акимов // Актуальные вопросы судебно-медицинской науки и практики. Межрегион. научно-практ. конф. с международ. участием, посвящ. 80-летию образования судебно-мед. службы Кировской области: Мат. - Киров, - 2015. - С. 117-119.

31. Акимов, П.А. Постмортальная диагностика шоковых состояний / П.А. Акимов, Н.А. Терехина // Казанский медицинский журнал. - 2015. Т.96, - № 5. - С. 775-779.

32. Акимов, П.А. Использование показателей углеводного обмена для дифференциальной диагностики причины смерти пострадавших от черепно-мозговой

травмы / П.А. Акимов, Н.А. Терехина // Клиническая лабораторная диагностика. - 2015. - Т. 60, № 9. - С. 64-65.

33. Акимов, П.А. Биохимические показатели стекловидного тела глаза в диагностике заболеваний / П.А. Акимов, Н.А. Терехина // Актуальные вопросы медицины – 21 век. Международн. научн. конгресс, посвященный 100-летию Пермского гос. мед. ун-та им. академика Е.А. Вагнера: Мат. – Пермь, - 2016, Т. II. – С. 14-17.

34. Акимов, П.А. Биохимические исследования при ожоговой травме в постмортальном периоде / П.А. Акимов, Н.А. Терехина // Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева. Всеросс. научно-практ. конф. студентов и молодых специалистов с международ. участием: Мат. - Рязань, - 2016. - С. 39–43.

35. Акимов, П.А. Биохимические показатели стекловидного тела глаза в диагностике заболеваний / П.А. Акимов, Н.А. Терехина // Пермский медицинский журнал. - 2016. - Т. 33, № 4. - С. 61-64.

36. Акимов, П.А. Показатели углеводного обмена в тканях при действии на организм низких температур / П.А. Акимов // Пермский медицинский журнал. - 2016. - Т. 33, № 6. - С. 66-71.

37 Акимов, П.А. Влияние острой алкогольной интоксикации на содержание гликогена в печени при общем переохлаждении организма / П.А. Акимов, Н.А. Терехина // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2017. – Т. 2, № 20. – С. 36-38.

38. Акимов, П.А. Постмортальная диагностика гипогликемической комы по биохимическому анализу стекловидного тела глаза / П.А. Акимов, Н.А. Терехина, В.И. Витер, Е.Х. Баринов // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2.; (URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28609> (дата обращения: 12.03.2019)).

39. Акимов, П.А. Постмортальная диагностика синдрома эндогенной интоксикации / П.А. Акимов, Н.А. Терехина, Е.Х. Баринов // Судебная медицина. – 2019. - Т.5, № 1s.- С. 79-79.

40. Акимов, П.А. Использование данных постмортальной биохимии в судебной танатологии / П.А. Акимов, Е.Х. Баринов, Н.А. Терехина // Судебно-медицинская наука и практика. Научно-практ. конф. молодых ученых и специалистов: Мат. – М.: АНО ИЦ «ЮрИнфоЗдрав», Вып. 13. - 2019. - С. 8-9.

41. Акимов, П.А. Диагностическое значение показателей углеводного обмена в тканях при утоплении / П.А. Акимов, Е.Х. Баринов // Актуальные вопросы судебной медицины и общей патологии. III Всеросс. научн.-практ. конф. с международ. участием декабрьские чтения по судебной медицине в РУДН: Мат. - М., - 2019. - С. 6-9.

42. Акимов, П.А. Постмортальная диагностика кетоацидоза / П.А. Акимов, Н.А. Терехина, Е.Х. Баринов // Здоровье человека в XXI веке. XII Всеросс. научн.-практ. конф. с международ. участием. Сборник научн. статей: Казань, - 2020. – С. 288-290.

43. Akimov P.A. Post-mortal diagnosis of DIC syndrome for anaphylactic and other types of shock / P. Akimov, E. Barinov, O. Romanova, N. Teryokhina // Archiv EuroMedica. - 2022. - Vol. 12, N 3: e1. DOI: 10.35630/2199-885X/2022/12/3.13

44. Акимов, П.А. Прекоматозное состояние как фактор насильственной смерти больных сахарным диабетом: случаи из экспертной практики / П.А. Акимов // Судебная медицина. – 2022. - Т.8, № 2.- С. 59-64. DOI: <https://doi.org/10.17816/fm689>

45. Акимов, П.А. Судебно-медицинская диагностика смерти от острого нарушения мозгового кровообращения, от механической асфиксии от сдавления шеи петлей и черепно-мозговой травмы / П.А. Акимов, Е.Х. Баринов, А.Н. Приходько, Н.А. Терехина: Метод. рекомендации. - Москва, - 2022. - 11 с.

46. Акимов, П.А. Судебно-медицинская диагностика диабетических ком в постмортальном периоде / П.А. Акимов, Е.Х. Баринов, А.Н. Приходько, Н.А. Терехина: Метод. рекомендации. - Москва, - 2022. - 13 с.

47. Akimov P.A. Influence of alcohol intoxication on the development of fatal hypothermia / P. Akimov, E. Barinov, N. Teryokhina, O. Romanova // Archiv EuroMedica. - 2022. - Vol. 12, N 6: e1. DOI: 10.35630/2022/12/6.9

48. Акимов, П.А. Диабетические комы в структуре смертности больных сахарным диабетом / П.А. Акимов, Е.Х. Баринов, Н.А. Терехина // Судебная медицина. – 2023. - Т.9, № 1.- С. 41-48. DOI: <https://doi.org/10.17816/fm410>

49. Акимов, П.А. Определение лактата в скелетной мышце при диагностике общего переохлаждения организма / П.А. Акимов // Судебно-медицинская наука и экспертная практика: задачи, пути совершенствования на современном этапе. Труды IX Всеросс. съезда судебных медиков с международ. участием. Сборник научн. статей: Москва, - 2023. – Том 1, С. 219-223.

50. Akimov P.A. Metabolic marker of acute cerebral circulation disorder in postmortal diagnosis / P. Akimov // International Journal of Forensic Medicine. – 2023 - Vol. 5, N 2. P. 16-19. DOI: <https://doi.org/10.33545/27074447.2023.v5.i2a67>

Список сокращений:

ГОб – гемато-офтальмический барьер

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ПН – почечная недостаточность

ПСММ - пептиды «средней молекулярной массы»

РКМФ – растворимые комплексы мономер-фибрина

СД – сахарный диабет

СТ – стекловидное тело глаза

ТМО – твердая мозговая оболочка

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЭИ – синдром эндогенной интоксикации

Словарь терминов:

ПАРАМЕТР «ДЕЛЬТА» - разница в суммарном содержании глюкозы и лактата (в пересчете на глюкозу) между кровью из бедренной вены и кровью из синусов твердой мозговой оболочки.

АННОТАЦИЯ

Акимов Павел Акимович (Россия)

Метаболические маркеры в диагностике причины смерти

Диссертация посвящена исследованию молекулярных механизмов реагирования организма на экстремальные воздействия для выявления метаболических маркеров танатогенеза. Выявлены новые особенности ключевых метаболитов углеводного и белкового обменов в тканях и биологических жидкостях организма при различном генезе терминальных состояний. Идентифицированы информативные метаболические маркеры танатогенеза для диагностики причины смерти при остром нарушении мозгового кровообращения, гипотермии, острых осложнениях сахарного диабета, почечной недостаточности, эндогенной интоксикации, шоковых состояниях. Новизна исследований подтверждена пятью патентами на изобретения. Предложен и внедрен новый способ определения метаболитов углеводного обмена в одной пробе биологического материала. Выявлен новый метаболический маркер гипотермии, позволяющий оценить танатогенез при утоплении, черепно-мозговой травме в условиях низких температур. Установлен новый метаболический маркер гипоксии головного мозга – параметр «Дельта». Предложены новые подходы к биохимическому профилированию тканей при терминальных состояниях с использованием анализа стекловидного тела глаза. Это позволило разработать способы постмортальной дифференциальной диагностики диабетических ком (гипогликемической, кетоацидотической, гиперосмолярной некетоацидотической, гиперосмолярной кетоацидотической), диагностики эндогенной интоксикации. Предложенные способы диагностики просты в исполнении, эффективны и доступны для широкого применения в биохимических лабораториях при проведении судебно-медицинской экспертизы.

SUMMARY

Akimov Pavel Akimovich (Russian Federation)

Metabolic markers in the diagnosis of death cause

The dissertation is devoted to the study of the molecular mechanisms of the body's response to extreme exposures to identify metabolic markers of thanatogenesis. New features of key metabolites of carbohydrate and protein metabolism in tissues and body fluids with different genesis of terminal conditions have been revealed. Informative metabolic markers of thanatogenesis have been identified to diagnose the cause of death in acute cerebrovascular accident, hypothermia,

acute complications of diabetes mellitus, renal failure, endogenous intoxication, and shock conditions. Five patents for inventions confirm the novelty of the research. A new method for determining the metabolites of carbohydrate metabolism in a single sample of biological material has been proposed and implemented. A new metabolic marker of hypothermia has been identified, which makes it possible to assess thanatogenesis in drowning and traumatic brain injury at low temperatures. A new metabolic marker of brain hypoxia, the Delta parameter, has been established. New approaches to biochemical profiling of tissues in terminal conditions using the analysis of the vitreous humor are proposed. This made it possible to develop methods for postmortem differential diagnosis of diabetic comas (hypoglycemic, ketoacidotic, hyperosmolar non-ketoacidotic, hyperosmolar ketoacidotic), diagnosis of endogenous intoxication. The proposed diagnostic methods are simple in execution, effective and available for wide use in biochemical laboratories during forensic medical examination.