

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Акимов Павел Акимович

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
В ДИАГНОСТИКЕ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ**

3.3.5. Судебная медицина

1.5.4. Биохимия

Д и с с е р т а ц и я

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук,
профессор Е.Х. Баринов
доктор медицинских наук,
профессор Н.А. Терехина;

Пермь – 2024

О Г Л А В Л Е Н И Е

	стр.
В В Е Д Е Н И Е	5
Глава первая. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТАНАТОГЕНЕЗА	16
1.1 Постмортальная биохимия	16
1.2 Минеральный обмен в постмортальном периоде	19
1.3 Показатели белкового обмена в постмортальном периоде	22
1.4 Показатели липидного обмена в постмортальном периоде	32
1.5 Обмен углеводов в постмортальном периоде	34
Глава вторая. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1 Объекты исследования	43
2.2 Биохимические методы исследования	47
2.2.1 Определение глюкозы	47
2.2.2 Определение молочной кислоты	48
2.2.3 Определение ацетоацетата	49
2.2.4 Определение гликированного гемоглобина	50
2.2.5 Определение метаболитов углеводного обмена в тканях	52
2.2.6 Определение креатинина	54
2.2.7 Определение пептидов «средней молекулярной массы»	56
2.2.8 Определение фибриногеновой фракции	57
2.2.9 Определение растворимых комплексов мономерфибрина	58
2.3 Физико-химические методы исследования	59
2.3.1 Гравиметрический метод	59
2.3.2 Определение этанола	60
2.4 Статистические методы исследования	61
2.5 Моделирование острой алкогольной интоксикации	62
Глава третья. СОДЕРЖАНИЕ ГЛЮКОЗЫ И ЛАКТАТА КРОВИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПРИЧИН СМЕРТИ	63
3.1 Содержание глюкозы и лактата в сыворотке крови при	

механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей	63
3.2 Содержание глюкозы и лактата в цельной крови при остром нарушении мозгового кровообращения	67
3.3 Содержание лактата крови при гипогликемической коме	75
Глава четвертая. ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА СОДЕРЖАНИЕ ГЛИКОГЕНА В ТКАНЯХ	82
4.1 Содержание гликогена в тканях крыс при острой алкогольной интоксикации	82
4.2 Влияние острой алкогольной интоксикации на содержание гликогена в тканях людей	83
Глава пятая. ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ТКАНЯХ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ГИПОТЕРМИИ	88
5.1 Содержание метаболитов углеводного обмена в тканях до и после фиксации в ацетоне	88
5.2 Содержание углеводов в тканях организма человека при черепно- мозговой травме в условиях низких температур окружающей среды	94
5.3 Показатели углеводного обмена в тканях организма человека при утоплении в условиях низких температур	100
5.4 Влияние алкогольной интоксикации на содержание гликогена в тканях при общем переохлаждении организма	105
5.5 Влияние алкогольной интоксикации на содержание лактата в тканях при общем переохлаждении организма	112
Глава шестая. ПОКАЗАТЕЛИ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА В КРОВИ И МОЧЕ В ПОСТМОРТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ	117
6.1 Содержание пептидов «средней молекулярной массы» в сыворотке крови и моче	117
6.2 Содержание креатинина в сыворотке крови и моче	119
6.3 Содержание фибриногеновой фракции и растворимых комплексов мономерфибрина в сыворотке крови	123

Глава седьмая. БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА ГЛАЗА В ПОСТМОРТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ	128
7.1 Глюкоза стекловидного тела глаза – маркер антемортальной гипергликемии	128
7.2 Лактат стекловидного тела глаза – маркер антемортальной гипогликемии	133
7.3 Диагностическое значение содержания ацетоацетата в стекловидном теле глаза и моче в постмортальном периоде	137
7.4 Содержание пептидов «средней молекулярной массы» в стекловидном теле глаза	143
7.5 Содержание креатинина в стекловидном теле глаза	146
7.6 Биохимический анализ стекловидного тела глаза при скрининговых исследованиях в случаях скоропостижной смерти .	150
Глава восьмая. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .	157
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	184
ВЫВОДЫ	186
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	188
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	189
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ	190
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	191

ВВЕДЕНИЕ

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 [64, 268]. Объектами исследований в судебной биохимии, кроме традиционных - крови и мочи, являются и другие биологические жидкости, а также ткани [130], 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 [137, 203, 297]. Ведущими факторами при этом являются гипоксия, метаболический ацидоз, окислительный стресс, эндотоксемия, выраженные нарушения в системе гемостаза [78, 136, 168, 184].

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 [92].

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). Получение достоверных маркеров диагностики патологических состояний метаболизма организма остается одной из главных задач судебной биохимии. Вместе с тем в постмортальной биохимии отсутствует систематизация знаний и особенностей применения биохимических методов к секционному материалу [96, 359]. Любой патологический процесс определяется возникновением комплекса патологических

синдромов, которые могут привести к несовместимому с жизнью состоянию. Трудности дифференциальной диагностики возникают при сочетании повреждающих факторов, особенно при наличии алкоголя в организме и в условиях низких температур. В связи с этим направление нашей работы основывалось на биохимическом анализе тканей, жидкостей организма и стекловидного тела глаза у лиц, скончавшихся от выше указанных причин.

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 [91]. 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 [105]. Диагностика острого отравления этанолом основывается на результатах химического исследования крови и мочи. Однако содержание алкоголя в исследуемых объектах свидетельствует только о факте употребления этанола [72]. Истинные причины летального исхода при употреблении алкоголя зависят от особенностей танатогенеза, развития кетоза, гипогликемии, нарушения мозгового кровообращения [23, 28, 48, 82, 87, 142, 252, 275]. В связи с этим обоснована необходимость проведения биохимических исследований при наличии высоких концентраций этанола в организме.

Диагностика смертельной холодовой травмы представляет сложную проблему несмотря на довольно длительную историю ее изучения и многочисленные исследования. 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 [187, 188]. 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 [130]. В связи с этим актуальным является проведение биохимического анализа тканей и

биологических жидкостей трупа для изучения метаболических процессов, протекавших в антемортальном периоде от вышеуказанных причин на фоне гипотермии. Несмотря на многообразие методик определения углеводов в трупных тканях [38, 59, 117, 129, 134, 162], 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 [54, 161]. Разработан способ постмортальной диагностики гипергликемической комы по биохимическому анализу стекловидного тела (СТ) глаза [5, 6, 140, 167]. Синдром гипогликемии остается одной из причин летальности у больных СД [56]. Остаются невыявленными 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 работы

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 «ПГМУ 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), PD-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); региональной межведомственной межвузовской научно-практической конференции «Актуальные проблемы криминалистики и судебных экспертиз» (Ижевск, 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); 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); Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых специалистов с международным участием «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева» (Рязань, 2016); Международном научном конгрессе «Актуальные вопросы медицины – 21 век» (Пермь, 2016); Международном конгрессе «Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики – 2019» (Москва, 2019); 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); 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); научных сессиях Пермской государственной медицинской академии (Пермь, 2008, 2011, 2012,

2013, 2014), научных сессиях Пермского государственного медицинского университета (Пермь, 2015); 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 некетоацидотической, 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 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 используется 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.

Глава первая. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТАНАТОГЕНЕЗА

1.1 Постмортальная биохимия

Нормальная жизнедеятельность организма обеспечивается сбалансированностью и относительной устойчивостью его химических процессов. Патологический процесс всегда формируется на базе измененного (количественно и качественно) метаболизма при срыве компенсаторных механизмов. На этой концепции основывается клиническая биохимия [64].

Использование биохимических методов для целей танатологии составляет особый раздел биохимии – постмортальную биохимию или биохимию процессов, протекающих в мёртвом теле. В последние десятилетия эти виды исследований получили свое новое развитие и стали более широко использоваться в практических целях. Этому способствовала правовая база в виде Приказа № 346 н от 12 мая 2010 г. «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации», п. 88. «Особенности порядка производства биохимической экспертизы»: освоение и внедрение новых качественных и количественных биохимических методов анализа, адаптированных к задачам судебно-медицинской практики, с целью расширения диагностических возможностей проводимых экспертных исследований [130]. Специфика этого биохимического направления заключается в нетрадиционном для клинической биохимии биологическом материале (мертвое тело), при этом цель исследования направлена на решение специальных задач, отличных от клинической биохимии [65, 359]. Вместе с тем установление нозологических форм патологического процесса также остается неизменной задачей диагностики.

Современная медицина все больше привлекает в практическую работу новые и усовершенствованные старые диагностические методы, отличающиеся экспрессностью и доказательной ценностью [18, 146]. На сегодняшний день в

клинической практике существует несколько сотен биохимических показателей, имеющих диагностическое значение, однако их использование в постмортальной диагностике не всегда возможно [359]. Вместе с тем биохимические исследования часто оказываются основными в дифференциальной диагностике заболеваний, как при жизни, так и после наступления смерти. В последние десятилетия современные методы биохимии стали значительно чаще использоваться для постмортальной диагностики, так как позволяют выявлять метаболические нарушения в организме, происходящие в антемортальном периоде [8, 13, 65, 130].

Биохимические методы исследования используются в танатологической практике при решении таких вопросов как давность наступления смерти, определение прижизненности и давности образования повреждений, диагностика гипотермии, отравлений, раннего инфаркта миокарда и ряда других задач для выяснения танатогенеза [65, 88, 118, 130, 201]. Для решения этих задач используются различные методы исследований, в том числе и биохимические. Объектами исследований, кроме традиционных – крови и мочи, используемых в клинической лабораторной диагностике, являются и другие биологические жидкости (ликвор, перикардальная и синовиальная жидкости), а также ткани (печень, миокард, скелетные мышцы, кожа, легкие, СТ глаза, головной мозг) [8, 10, 130, 164, 231, 345]. В постмортальном периоде многие биохимические показатели изменяются, причем с определенными закономерностями, либо сохраняются без изменений. Постмортальная биохимия изучает закономерности развития биохимических процессов в мертвом теле, вопросы корреляции прижизненных и постмортальных показателей, диагностические критерии, используемые для установления причин смерти [64, 338, 360].

После смерти организма гибель многих тканей наступает не сразу. В тканях продолжают процессы анаэробного обмена – так называемый «процесс переживания органов и тканей» [64, 174]. Так, в ядрах кардиомиоцитов даже через 4 часа после прекращения жизнедеятельности продолжается активный синтез рибонуклеиновых кислот, который заканчивается только к 13 часам постмортального периода. Кровь при этом сохраняет свою жизнеспособность и

стерильность в течение 12 часов постмортального периода, а иммунокомпетентные клетки крови выполняют свою функцию. Эти знания используются для целей трансплантологии.

Известно также, что биохимические процессы зависят от температуры. Это обязательно необходимо учитывать в постмортальном периоде. Температура является одним из основных факторов (на 76%), влияющих на скорость протекания биохимических процессов. Охлаждение трупа идет неравномерно - наиболее глубоко расположенные участки трупа имеют более высокую температуру по отношению к поверхностно расположенным ввиду нарушения теплообмена из-за прекращения кровообращения [171].

В агональном периоде наблюдаются нарушения температурного гомеостаза, при этом выделяют варианты с гипо-, нормо- и гипертермией, то есть примерно от 32°C до 38°C [33]. На начальном этапе постмортального периода всегда отмечается повышение температуры тела за счет дисбаланса между метаболизмом и теплопереносом внутри тела. В дальнейшем, наступает падение температуры тела, и динамика этих процессов зависит от влияний окружающей среды, прежде всего от температуры, а также ветра [35]. В настоящее время все методы установления времени наступления смерти основаны с учетом изменения температуры окружающей среды [27, 29, 33, 35, 236, 267].

В настоящее время увеличивается доля и значимость лабораторных исследований, поэтому задача дальнейшего совершенствования методов анализа и выбора объектов исследования остается актуальным направлением [8, 88, 359]. Внедрение в судебно-медицинскую практику современных методов биохимического исследования позволяет выявлять метаболические нарушения, что позволяет объективно оценить танатогенез и использовать эти данные для дифференциальной диагностики [8, 13, 130]. Несмотря на комплексный подход в решении практических задач, биохимические методы в ряде случаев являются предпочтительными в сравнении с другими методами лабораторных исследований, а в отдельных случаях незаменимыми [8]. К сожалению, встречаются публикации, когда изучение ряда биохимических показателей в

постмортальном периоде идет вслепую, без осмысления биохимических процессов, и даже трактовка полученных результатов применительно к нозологическим формам весьма сомнительна [3, 41, 152].

Таким образом, биохимические исследования являются перспективным направлением в развитии диагностических возможностей в постмортальном периоде, позволяют выявлять нарушения на молекулярном уровне и способствуют постановке диагноза. Исследования должны носить комплексный характер, не ограничиваться измерением только одного параметра, так как метаболизм организма - это многокомпонентная система. Положительным моментом является и то, что биохимические исследования могут проводиться в кратчайшие сроки (1 – 3 дня с момента поступления в лабораторию). Расширение спектра биохимических исследований связано с нуждами танатологической службы. Поиск и внедрение новых биохимических методов исследований, разработка дифференциально-диагностических критериев и маркеров для медицинской практики остается актуальным направлением.

1.2 Минеральный обмен в постмортальном периоде

Важной задачей является установление времени наступления смерти (длительности постмортального периода). Биохимические исследования по данному направлению начались с изучения минерального обмена (содержания калия) в СТ глаза в 1963 году (Sturner, Adelson) [269]. Вместе с тем данные исследования продолжают и по настоящее время [267, 325, 330, 339]. Известно, что калиевые каналы обеспечивают пассивную проницаемость мембраны для катиона, при этом движение калия определено величиной электрического потенциала и градиентом концентрации [34, 153, 172, 173]. Характерной особенностью является увеличение внеклеточного содержания калия в течение постмортального периода. При этом динамика увеличения концентрации калия вне клетки имеет прямую зависимость. Данная зависимость не прямолинейная, сходна с гиперболой, вместе с тем прямолинейная зависимость выявлена между

логарифмом соотношения концентрации натрия к калию и логарифмом постмортального периода [254, 317].

Большое влияние на содержание электролитов в СТ глаза оказывает не только постмортальный период, но и антемортальный дисбаланс электролитов, вызванный болезнью или особенностью течения агонального периода, а также техника взятия образца и аналитические процедуры (методика, аппаратура) [220, 269, 270, 271, 292]. Например, при глаукоме отмечается резкое повышение фосфора и резкое снижение содержания калия в СТ глаза [63].

Зависимость содержания калия в СТ глаза от температуры подтверждена рядом исследователей. Снижение содержания калия в СТ глаза установлено в зимние месяцы и при общем переохлаждении организма [206, 207]. В связи с этим используется метод номограмм при оценке динамики электролитов в СТ глаза, но для уточнения данных также учитываются и другие способы при оценке времени наступления смерти [267]. Не установлено различий в содержании калия и других веществ в СТ глаза между правым и левым глазом у индивидуума, а имеющиеся небольшие различия показателей являются следствием инструментальной ошибки и нарушения техники забора объектов [288, 313].

Содержание натрия, кальция и магния в СТ глаза относительно стабильно в постмортальном периоде [206, 269, 284]. Вместе с тем отмечены значительные индивидуальные различия данных элементов в зависимости от танатогенеза [270, 300]. Например, при почечной недостаточности отмечено резкое увеличение содержания магния в СТ [337]. Ранее нами было установлено, что содержание магния и кальция в СТ глаза не зависит от длительности постмортального периода, а у больных СД наблюдалось достоверное увеличение данных элементов при гипергликемической (гиперосмолярной) коме [5]. Аналогичные данные получены и другими исследователями – не установлено корреляции с другими электролитами, с возрастом, полом и постмортальным периодом, содержание магния в СТ увеличено при СД [346]. Исследование содержания ионизированного магния в сыворотке крови и эритроцитах у живых людей показало резкое

снижение его у лиц с хроническим алкоголизмом, в то время как для общего содержания магния такой корреляции выявлено не было [304]. В эксперименте на животных была показана прямая корреляция в содержании магния между кровью и СТ глаза, при этом антенатальная гипомагниемия приводила к тетании [278], что может быть использовано для диагностики и в постмортальном периоде.

Несмотря на многочисленные многолетние исследования по проблеме определения давности наступления смерти установлено, что несмотря на положительную динамику увеличения концентрации калия в СТ и ликворе, соотношения с другими элементами, использование этих показателей не имеет практического значения ввиду различной динамики исследуемых веществ в постмортальном периоде, а также первоначального содержания исследуемого метаболита перед наступлением смерти. В то же время отмечено, что нет различий в содержании электролитов по гендерному типу, возрасту, времени года и причиной смерти [201, 254, 318].

Определение макро- и микроэлементов в различных биологических объектах является важным диагностическим признаком при различных патологических состояниях и отравлениях [97]. Количественное содержание калия и натрия в различных отделах миокарда используется при диагностике острого инфаркта миокарда (ОИМ) и острой ишемии миокарда [178]. Данный тест является специфическим при указанной патологии и показывает локализацию патологического очага. Наиболее ранним признаком ишемии миокарда является нарушение электролитного баланса в сердечной мышце. Характер изменений в миокарде определяется степенью и длительностью нарушения кровообращения. Обычно смерть наступает в первые 10 – 15 минут с начала приступа, что соответствует стадии ишемии. Процесс характеризуется потерей калия и магния, при этом накопление натрия и кальция в миокарде слабо выражено. После 20 – 30 минут ишемии наступает стадия реперфузии (возобновления кровотока). В данной стадии нарушения электролитного баланса выявляются в еще большей степени, отмечается дальнейшее снижение концентрации калия и резкое

увеличение содержания натрия и кальция (через 40 минут и более), что приводит к необратимым изменениям в миокарде (гибель клеток) [133].

1.3 Показатели белкового обмена в постмортальном периоде

Поиск маркеров по установлению давности наступления смерти продолжается по настоящее время, используются различные биологические жидкости и ткани, такие как СТ глаза, перикардальная и синовиальная жидкости [330, 339, 345]. В СТ глаза изучено содержание инозина, гипоксантина, ксантина, мочевой кислоты, урацила, уридина для расчета постмортального периода [236, 253, 324, 325]. Наибольшее значение имеет расчет по калию, гипоксантину и использование мочевины как внутреннего стандарта [289, 290]. Гипоксантин имеет значительно меньшую корреляцию с постмортальным периодом, чем калий СТ глаза и является индикатором продолжительной антемортальной гипоксии [266]. Вместе с тем, на этот показатель существенное влияние оказывает различие в методологии и инструментального исследования образца, наиболее точные результаты с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектропии, а также с учетом температуры внешней среды [239, 262, 291]. Исследование иммуноглобулинов и белков острой фазы в первые сутки постмортального периода показало их увеличение в крови, ликворе и СТ глаза [4]. Разработана методика установления давности наступления смерти прямо на месте происшествия с использованием специальных тестов и приложения на смартфоне по определению аммиака (продукта распада аминокислот) в СТ глаза, которая дает небольшую погрешность [295].

Многочисленные публикации по проблеме определения давности наступления смерти на современном этапе не обеспечивают точной диагностики, хотя имеются определенные тенденции. Исследования в данном направлении в последние годы также связаны с изучением динамики оксидоредуктазных коферментов. Так, в экспериментах установлена динамика изменений

интенсивности флюоресценции коферментов НАДН и ФАД в скелетной мышце экспериментальных животных в течение первых суток [14, 15].

Важной задачей является также диагностика прижизненности и давности образования повреждений. Количественное определение биогенных аминов (гистамина и серотонина) в коже [118, 119, 164], а также гемина в подкожной клетчатке [74, 181] используется для дифференциальной диагностики прижизненного или посмертного образования повреждений (ран, кровоподтеков, странгуляционной борозды). При этом отмечается увеличение указанных метаболитов в зоне повреждения по сравнению с интактным участком при прижизненном образовании повреждений, а после прекращения кровообращения в организме изменений не отмечается (посмертное нанесение повреждений). Для дифференциальной диагностики прижизненности повреждений и последовательности их нанесения рекомендуют исследовать также и щелочные пептиды из области ран [4]. При установлении прижизненности формирования странгуляционной борозды используются различные методы, основанные на выделении метаболитов тучными клетками [22]. В последние годы изучаются иммуногистохимическими методами аквапорины (семейство белков - водных каналов в мембранах). Установлено, что нет зависимости экспрессии этих белков от возраста, пола, массы тела, длительности агонального периода и давности наступления смерти. В тоже время установлено увеличение экспрессии аквапорина-1 и аквапорина-3 при термических и механических повреждениях кожи [316].

Для диагностики отравления окисью углерода (угарным газом) частым исследованием является определение процентного содержания карбоксигемоглобина [130, 169]. Токсикология окиси углерода исследуется не один десяток лет, при этом исследуют содержание как самой окиси углерода в крови и тканях, так и содержание карбоксигемоглобина [169]. Используется этот вид исследований при наступлении смерти во время пожаров, неправильном использовании отопительных систем (печей), в гаражах при работающем двигателе, при расследовании авиационных происшествий, банях и других местах

[1, 116, 169]. В постмортальном периоде карбоксигемоглобин сохраняется очень хорошо, концентрация его не меняется в течение месяца как при хранении в холодильнике, так и при комнатной температуре [63]. Смертельная концентрация карбоксигемоглобина составляет в среднем около 60%, с интервалом от 40% и выше [86, 169, 177].

Наличие существенных колебаний устойчивости людей к этому яду объясняется многочисленными факторами. Во-первых, это влияние условий окружающей среды (концентрация окиси углерода в окружающей атмосфере, время воздействия газа, атмосферное давление, влажность, температура окружающей среды, наличие других отравляющих веществ – пары бензина, аммиак, продукты горения полимерных материалов, такие как окислы азота, цианиды, углекислый газ, а также наличие алкоголя в организме). Все эти факторы усиливают интоксикацию окисью углерода. Во-вторых, индивидуальные особенности организма (объем легочной вентиляции, объем крови, количество гемоглобина в крови, артериальное давление субъекта и прочее) также оказывают влияние на токсичность к этому яду [86, 169]. Последние исследования показали, что малые концентрации алкоголя в крови (менее 1,3‰) повышают устойчивость организма к токсическому действию окиси углерода [1, 77]. При средней и сильной степени алкогольной интоксикации (концентрации алкоголя выше 2,6‰) наблюдаются более низкие концентрации карбоксигемоглобина, что свидетельствует о возрастании токсичности угарного газа. К тому же установлено, что на фоне сильного алкогольного опьянения уже при 30 – 40% карбоксигемоглобина в крови пострадавшие впадают в тяжёлое коматозное состояние. При этом изменяется и кинетика яда: снижается скорость выведения, увеличивается период полувыведения, почти в 2 раза увеличивается продолжительность токсикогенной фазы [1, 77].

Исследования по содержанию адреналина и норадреналина как в крови из полости сердца, так и из периферических вен, ликворе и СТ глаза не выявили изменений при различных видах наступления смерти, а также с коротким и длительным агональным периодом. Вместе с тем отмечен широкий интервал

значений в группах наблюдений и объектах исследований [199, 326, 353]. Основным фактором непригодности определения в сыворотке крови катехоламинов является плохая стабильность этих гормонов ввиду аутолитических процессов. Достоверных изменений в содержании катехоламинов и их производных в СТ глаза у погибших от общего переохлаждения организма, в сравнении с контрольной группой, не обнаружено, в то время как в моче отмечено значительное увеличение адреналина и кортизола при смертельной гипотермии [227, 245, 306].

Исследования в Японии показали возможность использования определения оксигемоглобина в крови при диагностике смертельной гипотермии [255, 356]. Установлено, что при общем переохлаждении организма наблюдается значительное увеличение содержания оксигемоглобина в крови из левого отдела сердца. Критериями диагностики являются разница в концентрации оксигемоглобина в крови между левым и правым отделами сердца более 13% или увеличение соотношения (левый / правый) более 1,8. Была изучена активность ферментов: кислой и щелочной фосфатазы, сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы в головном мозге, печени, почках, сердечной и скелетной мышцах при общем переохлаждении организма [156]. Отмечено изменение активности ферментов в динамике гипотермии: в начале отмечено снижение активности ферментов, затем повышение и вновь снижение активности ферментов при терминальной стадии переохлаждения.

Для исключения (или подтверждения) действия метгемоглобинообразующих ядов проводится биохимическое исследование на наличие метгемоглобина. Определение метгемоглобина используется для диагностики отравлений метгемоглобинообразующими ядами в качестве первого этапа (исключение ряда веществ) лабораторных исследований. Связано это с тем, что список метгемоглобинообразователей весьма обширен. Это химические соединения, используемые на производстве, в сельском хозяйстве, в быту, лекарственные препараты [43, 98, 170, 177]:

Наиболее часто встречаются случаи отравлений нитритами и нитратами, поступающих с пищей или водой. При поступлении в организм нитрита натрия (использование его вместо поваренной соли) острые отравления наблюдаются уже при приеме более 0,25 г, а летальный исход наблюдается при приеме 1 – 2 г вещества. Для нитратов цифровые данные составляют 1 – 4 г при тяжелых отравлениях, а 8 – 14 г оказываются летальными [154]. Данные о токсической концентрации метгемоглобина в трупной крови при этих отравлениях в литературных источниках не уточнены. Проведенные нами исследования показали, что при отравлениях нитритом натрия концентрация метгемоглобина в трупной крови редко бывает выше 10% [9]. Связано это с тем, что при отравлении нитритом натрия кроме метгемоглобина всегда образуются комплексные соединения – нитрозогемоглобин и метгемоглобин-нитрит, спектр которых сходен со спектром оксигемоглобина [98] и, соответственно, не регистрируется предложенными методами. Образование этих соединений происходит очень быстро. Так, по данным Игониной Н.А. и соавт. [75] в эксперименте на крысах было установлено, что содержание метгемоглобина через 1 ч после затравки достигает 50%, через 6 часов составляет 7%, а концу суток не отличается от контроля. При экспериментальном исследовании крови крыс при острых отравлениях нитросоединениями установлено, что в течение 7 дней концентрация метгемоглобина в крови снижалась у большинства проб, у остальных отмечалось увеличение метгемоглобина к 3 суткам с последующим снижением [40].

В список метгемоглобинообразователей попадает и ацетальдегид, образующийся при окислении этанола. Было высказано мнение, что повышенное содержание метгемоглобина может быть связано с высокими показателями этанола [179]. Вместе с тем, имеются данные, что содержание ацетальдегида в крови весьма незначительное [30], а способность эритроцитов восстанавливать окисленный гем огромна [43]. Повышенное содержание метгемоглобина в отдельных случаях можно объяснить индивидуальными особенностями ферментных систем организма.

Определение метгемоглобина рекомендуется исследовать и для диагностики давности внутричерепных гематом [16, 125, 130, 182, 189]. При этом отмечается увеличение концентрации метгемоглобина в зависимости от длительности посттравматического периода. В метгемоглобине железо окислено до трехвалентного состояния, и кислород присоединен необратимо. Данный дериват гемоглобина постоянно образуется в эритроцитах в ходе обмена веществ, однако он тут же восстанавливается под влиянием ферментных систем. Вместе с тем, гемоглобин под влиянием некоторых реакций необратимого окисления может превращаться в вердоглобин. Среди вердоглобинов интерес вызывает вердоглобин S (или сульфгемоглобин), концентрация которого возрастает при воздействии ряда лекарственных препаратов, а также при ряде заболеваний (хронические колиты) [98]. Исследование сульфгемоглобина в постмортальном периоде целесообразно проводить в связи с распадом гемоглобина в процессе гнилой трансформации крови.

Актуальной остается задача диагностики отравлений наркотическими препаратами. Смертность от наркотических веществ в последние годы растет и составляет около 10% среди всех отравлений, а достоверных биохимических критериев, характерных для смертельных интоксикаций, не имеется [132]. Были проведены исследования по содержанию миоглобина при отравлениях наркотиками опиатной группы [138, 139]. Установлено, что это может быть использовано как предварительный скрининг для диагностики данных отравлений. Это позволяет исключить дорогостоящие исследования по установлению конкретного наркотика. Критериями диагностики служит увеличение содержания миоглобина в крови более чем в 10 раз, в скелетной мышце, миокарде левого желудочка увеличение более чем в 2 раза, а в миокарде правого желудочка – снижение в 8 раз. Определение содержания миоглобина в крови было изучено при различных причинах смерти [159]. Отмечено, что повышенное содержание миоглобина наблюдалось в результате синдрома позиционного сдавления, термических ожогов, переохлаждения организма, механической и черепно-мозговой травме (ЧМТ). При отравлении этанолом,

ишемической болезни сердца наблюдалось как повышение, так и понижение, а иногда и нормальное содержание миоглобина крови.

В качестве маркера наличия наркотиков (группы опиатов, прежде всего героина) в трупе также было предложено определять в сыворотке крови активность амилазы [41]. При этом было установлено, что уровень амилазы увеличен в 4 раза. При отравлениях наркотиками было установлено повышение активности ферментов в крови и перикардальной жидкости [11]. При этом повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и креатинфосфокиназы (КФК) отмечено более чем в 3 раза. Установлено также, что при отравлении наркотиками отмечается гипоглобулинемия (класса А) ввиду окислительной денатурации иммуноглобулинов [105, 106]. Гипоглобулинемия регистрируется изменением ультрафиолетового спектра пептидов сыворотки крови (повышение в области 260 – 274 нм). Данные изменения отсутствовали при алкогольной интоксикации [131].

Определение активности холинэстеразы как в цельной крови, так и в сыворотке крови используется при отравлении фосфорорганическими соединениями, такими как карбофос, дихлофос, в случаях самоубийств или несчастном случае в быту. Почти для всех перечисленных выше соединений характерна высокая избирательность действия на сывороточную холинэстеразу. При этом, в зависимости от степени острого отравления, отмечается резкое снижение (до следовой активности) или полное угнетение активности фермента [157, 160, 243]. Умеренное и значительное снижение активности фермента наблюдается также и при различных поражениях печени (гепатиты, хронический алкоголизм) [160].

Для диагностики синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) в клинической практике используется определение количественного содержания пептидов «средней молекулярной массы» (ПСММ) в сыворотке крови и моче [80, 127]. Увеличение содержания ПСММ связано с усиленной белковой деградацией тканей, а также с нарушением естественного выведения пептидов из организма с мочой. ПСММ исследовали для диагностики синдрома эндогенной интоксикации

при различных вариантах танатогенеза [31]. В эксперименте на крысах показано, что при ингаляционном отравлении аммиаком в трупной крови (через 30 минут после смерти) увеличено содержание мочевины в 3 раза, количество средних молекул в 2 раза, общая активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 4 – 5 раз [53].

При диагностике алкогольной интоксикации была изучена активность ферментов головного мозга, в частности, алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы [124, 144]. Показана индивидуальная толерантность к действию этанола, разработаны критерии смертельного отравления этанолом как в стадию резорбции, так и в стадию элиминации, дифференциально-диагностические критерии с ишемической болезнью сердца. Гистохимические исследования активности алкогольдегидрогеназы, микросомальной и каталазной систем окисления этанола в миокарде показали различную активность ферментов в зависимости от зоны миокарда [26]. Вместе с тем, при хронической алкогольной интоксикации (танатогенез в результате алкогольной кардиомиопатии) наблюдалось снижение активности всех ферментов в сравнении с хронической ишемической болезнью сердца.

Определение моноаминоксидаз (MAO) в крови и печени было изучено для дифференциальной диагностики острой и хронической алкогольной интоксикации [176]. Так, при остром отравлении этанолом, на фоне хронического употребления, наблюдается снижение активности MAO-A и MAO-B, как и в случаях смерти от сердечной патологии, особенно на фоне приема алкоголя. При острой алкогольной интоксикации активность MAO-B в печени не изменяется, а MAO-A достоверно снижается. Определение MAO-B было изучено также и в спинном мозге [38]. Установлено, что в грудном отделе спинного мозга имеется прямая корреляция активности фермента с возрастом человека и отсутствие зависимости от времени, прошедшего после смерти. Авторами показано, что в шейном утолщении корреляционные взаимосвязи оказались противоположные, а в пояснично-крестцовом утолщении корреляции отсутствуют.

Для диагностики почечной недостаточности (ПН) рекомендовано определять содержание креатинина и мочевины [130, 228]. Уровень мочевины,

креатинина, мочевой кислоты в СТ глаза в течение постмортального периода (до 8 суток) практически не изменяется и имеет сильную корреляцию с содержанием в сыворотке крови [228, 269, 338]. Уровень креатинина имеет обратную корреляцию с возрастом, но прямую в зависимости от массы тела [338].

Высокий уровень инсулина в крови и СТ глаза был обнаружен как в случаях суицида, так и убийств – развитие гипогликемической комы вследствие введения инсулина [211, 248, 309, 343, 351]. В экспериментах было установлено, что коэффициент отношения содержания инсулина в СТ глаза к содержанию инсулина в сыворотке крови остается относительно постоянным при различных концентрациях инсулина в крови [328]. Как правило, у лиц, не страдавших СД, инсулин в СТ глаза не обнаруживался, а альтернативными объектами исследования вместо сыворотки крови оказались перикардальная и цереброспинальная жидкости, а также желчь [308]. В последнее десятилетие установлено, что определение инсулина, С-пептида и проинсулина в сыворотке крови не имеет диагностического значения ввиду быстрого разрушения этих белковых субстратов в течение первых двух суток [276, 355]. В тоже время содержание инсулина в стекловидном теле глаза снижается незначительно в течение нескольких дней постмортального периода и является достоверным показателем передозировки препарата. Обычное содержание его до 10 пмоль/л, но может быть увеличено до 20 пмоль/л. При наступлении смерти в результате введения инсулина содержание его в стекловидном теле отмечено до 618 пмоль/л [308, 327].

Определение общей активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изоформ в ткани головного мозга, миокарде и печени рекомендовано использовать при дифференциальной диагностике ишемической болезни сердца и отравлении этанолом, особенно у лиц молодого возраста [21, 135]. Так, например, в коре головного мозга при острой ишемии миокарда значительно увеличивается активность общей ЛДГ, а при отравлении этанолом снижается изофермент ЛДГ₁.

Было изучено содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке, цельной крови и печени в постмортальном периоде [197, 234, 348]. Установлено, что

содержание этого белка стабильно в течение месяца при хранении образцов в холодильнике. Содержание СРБ в печени хорошо коррелирует с его уровнем в крови. Увеличение этого белка (как белка острой фазы) отмечено при травмах, что связано с периодом переживаемости и ряде заболеваний.

В последние годы большое количество публикаций посвящено исследованию агонального периода. Определение различных белков проводится в сыворотке трупной крови, ликворе и моче. Так, исследование СРБ в сыворотке крови и ликворе показало его увеличение при длительности агонального периода более 30 минут, но менее 6 часов [234, 303]. Определение в ликворе белков нервной ткани S100B и NSE (нейрон-специфическая енолаза) отмечено при времени выживания от 15 минут с максимумом увеличения к 2 - 3 суткам. Вместе с тем у больных с ишемическим инсультом, находившихся в реанимации, активность NSE не зависела от степени поражения головного мозга и не имела прогностического значения [46]. Интересные данные получены при изучении глиально-фибрилярного кислого протеина (GFAP) – продукта астроцитов. Не отмечено разницы в содержании этого белка в сыворотке крови при различных причинах смерти. Вместе с тем при смерти в течение нескольких секунд уровень этого протеина минимальный, увеличение наблюдается при времени выживания в несколько минут и резкое увеличение при выживании в десятки минут [209].

Диагностика внезапной смерти вследствие анафилаксии является довольно сложной и выявление ранних признаков - биомаркеров также исследуется биохимическими методами. Многообещающим диагностическим маркером является сывороточная триптаза [237, 336]. Высокие концентрации этого фермента (более 30,4 мкг/л) связаны с анафилактическим шоком по сравнению с другими причинами смерти.

Использование современных методов определения активности ферментов и различных метаболитов, используемых в клинической практике, необходимо внедрять только после апробации на трупном материале, особенно при наличии алкоголя в организме [58]. Установлено, что при определении мочевины уреазным методом активность АСТ и АЛТ снижается на 10 – 17% при наличии

высоких концентраций этанола в крови. Наиболее чувствительными к влиянию алкоголя оказались иммуноферментные методы для определения проинсулина, С-пептида и трийодтиронина. Химические методы (определение общего белка, альбумина, креатинина), а также определение глюкозы глюкозооксидазным методом не подвержены влиянию этанола.

1.4 Показатели липидного обмена в постмортальном периоде

Процентное содержание липидов в ткани легкого используется для диагностики наличия и степени жировой эмболии [10, 150]. Жировая эмболия является осложнением травм. Часто наблюдается при переломах трубчатых костей, разможжении подкожно-жировой клетчатки. Использование указанного теста позволяет проводить дифференциальную диагностику наличия или отсутствия жировой эмболии и степень его тяжести данного осложнения [10]. Оценка результата проводится по среднему содержанию липидов из всех отделов легких – с передней и задней поверхности обоих легких, из каждой доли, так как содержание липидов различно в каждом отделе, что связано с особенностями кровоснабжения. При легкой и умеренной степени жировой эмболии данное осложнение оценивается как сопутствующее заболевание. При сильной и очень сильной степени жировой эмболии осложнение является ведущим танатогенным фактором. Это исследование также можно проводить и при сильно выраженных гнилостных изменениях тканей [150]. В эксперименте на крысах было показано, что определение фракционного состава липидного спектра сурфактанта легких можно использовать при диагностике СД [32]. При этом увеличивается доля сфингомиелина и фосфатидилхолина. Степень изменений при СД коррелирует с уровнем ГНВ и глюкозы в крови.

Увеличение кетоновых тел отмечено в сыворотке крови и других биологических жидкостях при общем переохлаждении организма [306]. Определение содержания кетоновых тел используется для диагностики диабетического кетоацидоза – осложнения СД, преимущественного 1 типа, при

котором развивается метаболический ацидоз. При голодном и алкогольном кетозе ацидоз, как правило, не развивается [61]. Кетоацидозом называют состояние, при котором содержание кетоновых тел в крови выше 7 ммоль/л. При этом отмечено, что концентрация оксибутирата увеличивается в большей степени. Соотношение ацетоацетата к оксибутирату при тяжелом ацидозе у больных достигает 1:16 [17, 256].

В постмортальном периоде кетоновые тела определяли в СТ глаза, перикардиальной жидкости, моче и различных отделах сосудистой системы [5, 193, 305, 312]. Высокая степень корреляции наблюдается между содержанием кетоновых тел в крови и цереброспинальной жидкости, умеренная - между содержанием кетоновых тел в крови и СТ глаза и слабая степень корреляции - между содержанием кетоновых тел в крови и моче [231]. Последние публикации указывают, что начали применять хромато-масс-спектрофотометрические методы определения гидроксibuтирата как в крови, так и других биологических жидкостях. При этом содержание гидроксibuтирата в крови и моче при кетоацидозе составляет более 250 мг/л [230].

Повышенный уровень кетоновых тел является индикатором алкогольного кетоза. При хроническом алкоголизме часто наблюдается резко повышенное содержание кетоновых тел, обуславливающее развитие танатогенеза [210, 251, 312]. Было отмечено, что алкогольный кетоз часто ассоциируется с тяжелой гипогликемией [252, 275, 277]. Кетоновые тела снижают утилизацию глюкозы и ингибируют окисление пирувата, в связи с этим кетоацидоз может протекать как с явлениями выраженной гипергликемии, умеренной гликемии, так и без гипергликемии [190, 333, 357]. Содержание кетоновых тел в трупной крови сильно варьирует, но может быть использовано для диагностики диабетического кетоацидоза [357]. Вызывает удивление тот факт, что диагностику кетоза в постмортальном периоде проводят даже без исследования кетоновых тел [3]. Встречаются единичные публикации, в которых диабетический кетоацидоз связывают с передозировкой лекарственными препаратами и наркотиками [215, 246].

1.5 Обмен углеводов в постмортальном периоде

Обмен углеводов является одним из основных обменов в организме. Его параметры быстро изменяются как при жизни, так и в постмортальном периоде. В настоящее время для постмортальной диагностики СД как в нашей стране, так и зарубежом, используются методы определения гликогемоглобина (гликированного гемоглобина) [5, 60, 83, 84, 126, 218, 242, 250]. Концентрация гликогемоглобина (ГНВ) является стабильным и информативным показателем выявления нарушений углеводного обмена у больных СД, в том числе и для диагностики заболевания, не установленного при жизни [126, 218, 309]. Показано, что содержание ГНВ не зависит от давности наступления смерти, условий хранения крови (температура, сроки), места взятия крови (разные отделы сосудистой системы), уровня общего гемоглобина крови [83, 218, 250]. Во всех возрастных группах обнаружено отсутствие половых различий в концентрации ГНВ крови [332].

Процесс гликирования протекает необратимо, длительно и зависит от концентрации глюкозы, поэтому ГНВ считают специфическим и достоверным показателем гликемического статуса на протяжении последних 2 месяцев жизни. Уровень глюкозы в крови отражает состояние углеводного обмена на данный момент исследования, а содержание ГНВ демонстрирует уровень гликемии на протяжении длительного времени, представляя собой интегральный индекс гликирования эритроцитов [83, 84]. В среднем 1% изменения уровня ГНВ соответствует изменению 1,4 – 1,9 ммоль/л глюкозы в плазме крови [299]. В зависимости от применяемого метода определения ГНВ может также быть получен либо ложно повышенный, либо ложно пониженный результат (до 20% вариации) при липемии, большом количестве гемоглобина F и других вариантов гемоглобина [213, 222, 352, 358]. У больных СД быстрое изменение показателя также может происходить за счет различного содержания лабильной фракции ГНВ у лиц с почечной недостаточностью, при этом у некоторых пациентов с СД отмечаются довольно выраженные и частые изменения [301], с нарушенной

толерантностью к глюкозе [332], при лечении стероидами [218]. Снижение содержания ГНВ у больных СД 1 типа, особенно у детей, наблюдается при частых гипогликемических состояниях как средней, так и тяжелой степени [223].

Таким образом, по содержанию ГНВ в крови проводят диагностику данного заболевания в постмортальном периоде, а также устанавливают степень тяжести (компенсации) диабета (компенсированный, субкомпенсированный, декомпенсированный) при жизни пострадавшего. Использование этого биохимического метода является единственным достоверным критерием постмортальной диагностики СД [6, 83, 167].

Кроме ГНВ были также проведены исследования по изучению гликирования других белков как в клинической практике, так и в постмортальном периоде. В сыворотке крови исследовали содержание белков с более коротким периодом жизни, чем гемоглобин. Исследование фруктозамина и гликоальбумина возможно только в образцах крови без гемолиза или с легким гемолизом [191]. Были попытки модифицировать методики для определения этих белков в гемолизированной сыворотке [192]. При изучении таких сывороточных белков как альфа-1-антитрипсин и гаптоглобин установлено, что они устойчивы к влиянию гемолиза и сохраняют свое значение даже в образцах с сильным гемолизом [323]. Эти два белка являются перспективными для изучения и оценки антемортальной гликемии ввиду очень короткого периода жизни, связанного с быстрым обменом белков и быстрого их гликирования. Высокие значения коэффициентов корреляции между уровнем глюкозы, фруктозамина и ГНВ свидетельствуют о стабильности, а низкие – о нестабильности углеводного обмена [166].

Также перспективным исследованием может оказаться исследование соотношения белкового и углеводного компонентов гликопротеинов сыворотки крови для установления прижизненного злоупотребления этанолом [141].

Невозможно достоверно провести диагностику СД и особенно диабетических ком в постмортальном периоде по содержанию глюкозы в крови и моче [65, 85]. Связано это с тем, что начальная концентрация глюкозы в

биологических жидкостях (на момент остановки кровообращения) может быть резко повышена или снижена по отношению к обычным показателям ввиду многих факторов – стрессовое состояние перед гибелью организма, наличие алкоголя и других отравляющих веществ, прием пищи, ее состав, физические нагрузки, длительность агонального периода.

В постмортальном периоде наблюдается резкое снижение глюкозы в крови и моче, связанное с утилизацией глюкозы форменными элементами крови, а в моче бактериальной флорой [42]. При этом наиболее резкое снижение уровня глюкозы в биологических жидкостях отмечают при более высокой температуре окружающей среды. Так, около 90% глюкозы теряется за первые 2 суток постмортального периода. Концентрация глюкозы снижается даже при хранении ее *in vitro* при 4 – 5°С до полного отсутствия к концу 3-х суток [84].

Гипергликемия является ключевым критерием диагностики СД в клинической практике. Известно, что гиперосмолярная (гипергликемическая) кома является самым частым осложнением СД. Вместе с тем диагностика диабетической (гипергликемической) комы в постмортальном периоде по содержанию глюкозы крови возможна, если исследования проводятся в первые сутки постмортального периода, так как чем выше исходный уровень глюкозы, тем более длительное время она сохраняется [60, 84]. Аналогичные исследования получены и нами в более ранних исследованиях [6, 167]. Известно, что содержание глюкозы в различных отделах сосудистой системы значительно отличается. Так, наибольшая концентрация глюкозы наблюдается в крови печеночной вены (выброс глюкозы из печени) и полости правого сердца, а наименьшая в крови из бедренной вены.

Для устранения фактора быстрой утилизации глюкозы в жидкой крови было предложено проводить анализ высушенной трупной крови [85, 321]. В ходе проведенных экспериментов было установлено, что в процессе высушивания теряется около 45 – 50% глюкозы от исходного уровня, при этом наибольшее содержание глюкозы отмечено при быстром высушивании. Стабильность показателя концентрации глюкозы сохранялась в течение 8 дней, а затем

наблюдалось медленное снижение к 20 суткам и достижение нулевой отметки через 3 – 4 месяца.

В проведенных нами исследованиях с использованием глюкозооксидазного метода установлено, что глюкоза в СТ глаза обычно полностью отсутствует или определяется в очень малом количестве, вместе с тем содержание глюкозы в СТ глаза не зависит от длительности постмортального периода [5]. Нами было рекомендовано использовать биохимический анализ СТ глаза для диагностики гипергликемической комы, как причины смерти [6, 140, 167]. В настоящее время все исследователи пришли к выводу, что использование СТ глаза в постмортальном периоде при исследовании углеводного обмена является достоверным и информативным методом [202, 247, 307].

Известно, что перенос глюкозы через клеточную мембрану осуществляется с помощью двух систем транспортеров: с участием специфического белка-переносчика Na^+ -глюкозного котранспортера и собственных транспортеров глюкозы, имеющих 5 изоформ [79]. При изучении проницаемости этих транспортных изоформ глюкозы подтверждено, что главной транспортной изоформой в человеческих глазах является Glut-1 (белок 50 кДа), а Glut-3 (55 кДа) обнаружен только в ретине и избирательно связан с нервными процессами. Изоформы 4 и 5 не обнаружены ни в одной из тканей глаза [274]. Причем белок транспортной изоформы Glut-1 вырабатывается главным образом двумя типами клеток: пигментными глиальными клетками и эндотелиальными клетками [263].

Хотя количество глюкозы в СТ глаза в постмортальном периоде ниже антемортального уровня сыворотки крови, диагностика гипергликемии возможна, соответственно, диагностика гипогликемии не может быть подтверждена в постмортальном периоде. Имеется общепринятое представление о природе гипергликемии как о неспецифической ответной реакции организма на стрессорное воздействие, причем в крови в ранние сроки постмортального периода глюкозу обнаруживали до 20 ммоль/л при сильном эмоциональном и физическом стрессе [145]. Имеется большое количество публикаций, указывающих на то, что большие количества глюкозы в СТ глаза являются

показателем прижизненности гипергликемии. Так, высокий уровень глюкозы в СТ глаза обнаруживали у больных как при явном [259, 301], так и невыявленном СД [233]; при ятрогенной патологии [279] и суициде (путем внутривенного введения больших доз глюкозы) [198]. Вместе с тем, высокий уровень этих метаболитов в СТ глаза – более 430 мг% – отмечался не только у больных СД, а также в случаях интенсивных реанимационных мероприятий или продолжительной интенсивной агонии [224]. При общем переохлаждении организма также был найден повышенный уровень глюкозы в СТ глаза [206, 219]. При исследовании жертв авиакатастроф и трагедий на воде, находившихся в холодной воде, также выявляли высокий уровень глюкозы в СТ глаза [145, 208]. Концентрация глюкозы в СТ глаза имела обратную корреляционную связь с температурой окружающей среды. Так, зимой концентрация глюкозы была значительно выше, чем летом [207].

Гипогликемия определяется как аномально низкая концентрация глюкозы в крови (менее 2,8 ммоль/л). У 25% больных СД 1 типа развивается ночная гипогликемия и фактором риска считают продолжительность заболевания [216]. Резкую дисфункцию нейронов коры по регистрации электроэнцефалограмм у больных СД 1 типа наблюдали при гликемии 1,7 – 2,1 ммоль/л [315]. Однако, другие исследователи установили, что у больных с декомпенсированным СД 1 типа порог гипогликемии составил $4,3 \pm 0,3$ ммоль/л, что превысило аналогичный порог у здоровых лиц – $2,9 \pm 0,1$ ммоль/л [205]. Такая «функциональная гипогликемия», которая не сопровождается истинной, отмечена и другими авторами [334].

Хорошо известно, что в связи с быстрой утилизацией глюкозы в крови диагностика гипогликемии в постмортальном периоде практически невозможна. Был предложен метод определения гипогликемии в постмортальном периоде путем определения глюкозы в печеночной вене [42]. В контрольной группе (асфиксия, ишемическая болезнь сердца, механические повреждения) содержание глюкозы было около 80 ммоль/л, а в случаях алкогольной интоксикации (гипогликемии) от 0,0 до 48,8 ммоль/л. Ежесуточное снижение глюкозы

составляло от 2,3 до 11,4 ммоль/л. Полную утилизацию глюкозы наблюдали на 6 – 10 сутки постмортального периода.

Гипогликемия может быть и алкогольиндуцированной, которая возникает как у хронических алкоголиков, так и у здоровых людей [71]. Подавляя печеночный глюконеогенез, большие дозы алкоголя приводят к развитию тяжелой длительной гипогликемии. Помимо приема спиртного, особенно натощак, риск развития гипогликемии значительно увеличивается после большого перерыва между приемами пищи или после физической нагрузки [61]. В настоящее время выделяют реактивную гипогликемию, которая имеет два варианта течения [24]. Ранняя реактивная гипогликемия может развиваться у совершенно здорового человека через 5 – 10 минут после приема небольшой дозы алкоголя на фоне воздержания от пищи в течение 1 – 2 суток и (или) интенсивных физических нагрузок. Поздняя реактивная гипогликемия развивается через 3 – 5 часов после приема алкоголя. С этим связаны случаи автомобильных катастроф на дорогах во второй половине дня из-за приема спиртного перед обедом. Токсическая гипогликемия возникает у пьющих и недоедающих (или совсем не принимающих пищи) через несколько десятков часов, причем может развиваться на 2 – 3 сутки и более после приема алкоголя (состояние алкогольной абстиненции), при этом отмечается одновременное наличие кетоза или кетоацидоза, лактатацидоза [24].

Определение содержания гликогена в тканях (печени, скелетной мышце и миокарде) является одним из основных диагностических тестов при установлении танатогенеза от общего переохлаждения организма и дифференциальной диагностики этой причины смерти от острого отравления этиловым алкоголем и ишемической болезни сердца [129, 130, 134, 162, 187]. При смертельной гипотермии наблюдается полное отсутствие или резко выраженное снижение гликогена в печени, скелетной мышце и миокарде. При острой ишемии и инфаркте миокарда содержание гликогена в сердечной мышце снижено, вплоть до полного отсутствия, в зоне ишемии. Вне зоны ишемии наблюдается увеличение содержания гликогена. В печени содержание гликогена от нормы до умеренного

снижения, в скелетной мышце – в пределах нормы. При отравлении этанолом концентрация гликогена в миокарде и скелетной мышце в пределах нормальных показателей или умеренно снижена, в печени наблюдается значительное снижение, вплоть до полного отсутствия гликогена [129, 134, 162].

Общее переохлаждение возникает в результате длительного действия низкой температуры на организм человека. Оно развивается в тех случаях, когда из-за внешнего охлаждения теплоотдача усиливается выше обычных пределов при нормальной или сниженной теплопродукции. Длительность пребывания и температурный уровень, приводящие к смерти от общего переохлаждения, весьма варьируют. Общее переохлаждение может развиваться и при плюсовой температуре воздуха. Так, по данным Клинецевича [90] в 19% случаев смертельная гипотермия развивалась при температуре от 0 до плюс 13°C. При этом длительность гипотермии составляла от 5 до 18 часов. Наступление общего переохлаждения организма при положительной температуре окружающей среды, особенно в дождливую и(или) ветреную погоду, наблюдалось даже при плюс 12 – 26°C [187].

Общее повреждающее действие низкой температуры на организм во многом зависит от условий окружающей среды и состояния организма, прежде всего от общей сопротивляемости. Нередко человек погибает еще до развития глубокой гипотермии от сосудистого коллапса, аритмии или холодового шока в течение 3 - 5 минут [196, 204, 225]. Среди внешних условий основное значение при этом имеют влажность, ветер, наличие контакта с сильно охлажденным предметом, пребывание в холодной водной среде [147, 183].

Развитие общего охлаждения может ускориться при физическом переутомлении, истощении организма, тяжелых хронических заболеваниях, прежде всего обменного характера (таких как СД, микседема), повреждениях, сопровождающихся шоком и кровопотерей, гипо- и адинамии, различных интоксикациях, в первую очередь при интоксикации этиловым алкоголем [186, 187]. Более чем у 70% погибших от общего переохлаждения в организме находят различную концентрацию этилового алкоголя [187, 188]. Алкоголь способствует расширению сосудов кожи и тем самым усиливает радиационную и

конвекционную теплоотдачу. Большие дозы алкоголя непосредственно угнетают функцию центров терморегуляции.

При общем переохлаждении организма, как правило, падает активность окислительных ферментов. Вместе с тем при быстром охлаждении, вследствие комбинированного воздействия ледяной воды, холодного воздуха и сильного ветра, а также при короткой экспозиции охлаждения (1,5 – 3,5 часов) отмечается парадоксальное состояние: наряду с исчезновением глюкозы из крови, в печени обнаруживается еще значительное количество гликогена. Показано, что чем быстрее развивается смертельная гипотермия, тем больше резервных углеводов задерживается в печени [7, 187]. Развитие общего охлаждения во многом зависит от условий, в которых оно проходило, например, при охлаждении в воде. Утопления, чаще в холодной воде, составляют в мире от 400 тысяч до 1 миллиона случаев ежегодно [354]. Вследствие особенностей охлаждения в воде (оно происходит стремительнее), смертельным считается пребывание в ледяной воде в течение 20 – 40 минут, в редких случаях до 1 часа [145, 204].

Оценка состояния снижения уровня гликогена в тканях весьма проблематична, так как сведения о «нормальном» содержании гликогена весьма разнообразны [129]. За норму принимается содержание гликогена у лиц, скончавшихся практически мгновенно от несовместимых с жизнью повреждений. По данным различных авторов (30-е – 90-е годы XX века) [129] содержание гликогена в тканях составляет: в печени от 500 до 20000 мг% (27,8 – 1110,2 мкмоль/г); в скелетной мышце – 300 – 4000 мг% (16,6 – 222,0 мкмоль/г); в миокарде – 50 – 5000 мг% (2,8 – 277,6 мкмоль/г). Большой интервал показателей связан в первую очередь с разнообразием методик определения гликогена.

Все биохимические методики определения гликогена состоят из двух основных этапов. Первый – это выделение гликогена и его гидролиз до глюкозы, второй – количественное определение глюкозы. В зависимости от состояния лабораторной базы и развития науки эти методики совершенствовались. Все исследования проводились только при использовании «сырой» ткани, в первые сутки или даже часы после секционного исследования и взятия объектов.

Первый этап исследования можно проводить двумя способами. Первый способ – это выделение из ткани только гликогена. Ткань подвергается растворению в растворе щелочи, а затем проводится осаждение гликогена спиртом. В дальнейшем этот гликоген определяется с использованием йодной окраски [59], нефелометрическим методом [39] или подвергается кислотному гидролизу до глюкозы [117, 129, 320]. Второй способ основан на гомогенизировании ткани (механическом размельчении) со слабым раствором кислоты (чаще используется трихлоруксусная кислота) и дальнейшим кислотным гидролизом [134, 162]. Данный способ наименее трудоемок, безопаснее и позволяет определять наряду с гликогеном олигосахара и глюкозу, то есть является наиболее информативным по отношению к содержанию углеводов в тканях. Если первый этап практически не изменился за прошедшие десятилетия, то второй этап исследования – определение глюкозы – кардинально менялся. Определение содержания глюкозы проводили по реакции с серной кислотой – образования фурфурола [134], с антроном [37, 71], с использованием ортотолуидинового реактива [129]. Использование в постмортальной биохимии цветных реакций с пикриновой кислотой, красной кровяной солью, орцином и меднотартроновым реактивом (которые использовались ранее в клинической биохимии для определения глюкозы) в литературных источниках не найдено.

Таким образом, определение содержания гликогена остается широко востребованным методом диагностики, вместе с тем, остается открытым вопрос «нормального» содержания гликогена в тканях, что связано, в первую очередь, с применяемой методикой исследования. В настоящее время наиболее оптимальными и унифицированными методами определения глюкозы являются глюкозооксидазный и гексокиназный методы [70, 256].

Несмотря на разработанные методы постмортальной диагностики, биохимические исследования далеко не исчерпали своих возможностей.

Глава вторая. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты исследования

Эксперимент проведен на животных – 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» Минздрава России. 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 осуществляли забор крови 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 погибших лиц являлись венозная кровь, моча, СТ глаза, части печени, скелетной мышцы и миокарда. Формирование нозологических групп по танатогенезу производилось в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [36, 115]. Все биологические жидкости получали одноразовыми шприцами на вскрытии и доставляли в лабораторию. Кровь (5,0 – 10,0 мл) получали из подвздошной (или бедренной) вены, а также из синусов твердой мозговой оболочки. Мочу (5,0 мл) получали из мочевого пузыря. СТ глаза (1,0 – 2,0 мл) получали после прокола наружного угла глаза. Кусочки тканей размерами примерно 0,8 x 0,5 x 3,0 см 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 [130].

Исследование объектов проведено от 4598 трупов и 39 экспериментальных животных (крыс). Характеристика изученных групп в зависимости от танатогенеза представлена в таблице 1. Количество объектов исследований и число биохимических определений представлены в таблице 2.

Таблица 1 – Характеристика групп по причине смерти

Причина смерти	Количество случаев
Общее переохлаждение организма	1193
Механическая асфиксия (сдавление органов шеи петлей)	35
Черепно-мозговая травма	122
Острое отравление этанолом	43
Острый инфаркт миокарда	545
Сахарный диабет и диабетические комы	2468
Утопление в воде	80
Отравления различными веществами	29
Почечная недостаточность	43
Прочие (термическая травма, анафилактический шок, инсульт, «краш»-синдром)	40

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 минут 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. Полученную надосадочную жидкость использовали для анализа [127].

Таблица 2 – Биохимические методы и число биохимических определений

№ п/п	Вид исследования	Количество	
		объектов	определений
1 Анализ крови и сыворотки крови			
1.1	Гликогемоглобин	3106	3106
1.2	Глюкоза	392	392
1.3	Лактат	392	392
1.4	Креатинин	172	172
1.5	Пептиды «средней молекулярной массы»	200	200
1.6	Фибриноген + растворимые комплексы мономерфибрина	74	74
2 Анализ мочи			
2.1	Кетоновые тела	68	68
2.2	Креатинин	73	73
2.3	Пептиды «средней молекулярной массы»	68	68
3 Анализ стекловидного тела			
3.1	Глюкоза	3095	3095
3.2	Лактат	2894	2894
3.3	Кетоновые тела	258	258
3.4	Креатинин	100	100
3.5	ПСММ	100	100
4 Анализ тканей (печени, скелетной мышцы, миокарда)			
4.1	Гликоген	1465	4356
4.2	Глюкоза	52	156
4.3	Лактат	193	579
И Т О Г О		12702	15593

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Мочу и стекловидное тело перед исследованием центрифугировали 20 мин. в пластиковых пробирках при 5600 g. При необходимости, исследуемые биологические жидкости разводили фосфатным буфером pH 7,0 (или дистиллированной водой) в требуемое количество раз.

2.2 Биохимические методы исследования

2.2.1 Определение глюкозы

Количественное определение глюкозы в биологических жидкостях проводили глюкозооксидазным методом по реакции Триндера (1969) с 4-аминоантипирином [80, 99, 256, 344].

Принцип метода. При окислении глюкозы кислородом воздуха при каталитическом действии глюкозооксидазы образуется эквимольное количество перекиси водорода. Под действием пероксидазы перекись водорода окисляет 4-аминоантипирин в присутствии фенольных соединений в окрашенное соединение, интенсивность окраски которого пропорциональна концентрации глюкозы в анализируемом образце и измеряется фотометрически при длине волны 500 (490-540) нм.

Реагенты - таблетированные смеси набора реактивов "Фотоглюкоза" (фирма «Импакт», Москва):

- 1) Реагент 1 – буфер-субстрат: калиевые или аммониевые соли фосфорной кислоты (0,1 ммоль/л), 4-аминоантипирин (50 ммоль/л), 8-оксихинолин (0,75 ммоль/л) – 2 табл.
- 2) Реагент 2 – глюкозооксидаза (2500 ед.), пероксидаза (500 ед.) – 1 табл.
- 3) Калибровочный раствор глюкозы – 10 ммоль/л в 0,15% растворе бензойной кислоты. Перед исследованием из основного раствора глюкозы перед исследованием приготавливали рабочий раствор концентрацией 1,25 ммоль/л.

Рабочий раствор реактива приготавливали растворением двух реагентов в 205 мл дистиллированной воды. Рабочий реактив стабилен не менее 7 суток при хранении при температуре 2–8°C.

Процедура анализа. Раствор рабочего реактива вносили в пробирки в объеме 2,5 мл. В одну из пробирок вносили раствор глюкозы 1,25 ммоль/л в количестве 0,15 мл, а в остальные - анализируемые образцы биологических жидкостей по 0,15 мл. Пробирки инкубировали 40 минут при 37°C. Через 10 минут после начала инкубации пробирки интенсивно встряхивали. После инкубации измеряли оптическую плотность смесей при 495 нм относительно рабочего реактива на спектрофотометре СФ-46 или на спектрофотометре РД-303 в кюветах с толщиной поглощающего слоя 1,0 см.

Расчет. Концентрацию глюкозы в биологических жидкостях C , ммоль/л, вычисляли по формуле

$$C = (D_{пр} : D_{ст}) \cdot 1,25 \cdot R, \quad (1)$$

где $D_{пр}$ – оптическая плотность пробы;

$D_{ст}$ – оптическая плотность калибровочного раствора глюкозы;

1,25 – концентрация глюкозы в стандартном растворе, ммоль/л;

R – коэффициент дополнительного разведения пробы.

2.2.2 *Определение молочной кислоты*

Количественное определение молочной кислоты (лактата) в биологических жидкостях проводили лактатоксидазным методом по реакции Триндера (1969) с 4-аминоантипирином [80, 256, 344].

Принцип метода. Содержащаяся в пробе молочная кислота окисляется под действием фермента лактатоксидазы с образованием эквимольного количества перекиси водорода. В присутствии пероксидазы перекись водорода окисляет хромогены с образованием окрашенного продукта. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации молочной кислоты в пробе.

Реагенты. Набор реактивов "Lactic acid" (фирма «Витал Диагностикс СПб», Санкт-Петербург).

1) Реактив № 1. Буферный раствор рН 7,5 (трис 200 ммоль/л, п-хлорфенол 6 ммоль/л).

2) Реактив № 2. Лиофилизат во флаконах: 4-аминоантипирин 0,4 ммоль/л, лактатоксидаза 200 У/л, пероксидаза 2000 У/л.

3) Реактив № 3. Стандартный раствор молочной кислоты – 3,33 ммоль/л (30 мг/100 мл).

Рабочий раствор приготавливали растворением содержимого флакона с лиофилизатом в 10 мл буферного раствора. Раствор стабилен не менее 2 недель при температуре 2-4°C.

Процедура анализа. Раствор рабочего реактива вносили в пробирки в объеме 2,0 мл. В одну из пробирок вносили раствор молочной кислоты 3,33 ммоль/л в количестве 20 мкл, а в остальные – анализируемые образцы биологических жидкостей по 20 мкл. Содержимое пробирок перемешивали и инкубировали 15 минут при 37°C. Пробы фотометрировали против контроля на реактивы при длине волны 505 нм на спектрофотометре СФ-46 или на спектрофотометре РД-303 в кювете с толщиной поглощающего слоя 1,0 см.

Расчет. Концентрацию молочной кислоты в биологических жидкостях C , ммоль/л, вычисляли по формуле

$$C = (D_{пр} : D_{ст}) \cdot 3,33 \cdot R \quad (2)$$

где $D_{пр}$ – оптическая плотность пробы;

$D_{ст}$ – оптическая плотность калибровочного раствора молочной кислоты;

3,33 – концентрация молочной кислоты в стандартном растворе, ммоль/л;

R – коэффициент дополнительного разведения пробы.

2.2.3 Определение ацетоацетата

Определение кетоновых тел (в виде ацетоуксусной кислоты) проводили полуколичественным методом по реакции с нитропруссидом натрия с реактивом Лестраде [20, 80, 256].

Принцип метода. Ацетоуксусная кислота в щелочной среде образует с нитропруссидом натрия окрашенные в красный цвет комплексы.

Реагенты. Набор индикаторных полосок «Биоскан кетоны» (ООО «Биоскан», Россия).

Процедура анализа. Анализ проводили при комнатной температуре. Индикаторную полоску смачивали исследуемой пробой и через 2 минуты регистрировали изменение окрашивания. Сравнивали со шкалой и оценивали результат. Изменение окраски на шкале имело 4 ступени, по количественному содержанию соответствующие следующим концентрациям: 0; 1; 4; 10 ммоль/л. Минимальное изменение окраски расценивалось по цветной шкале как 0,5 ммоль/л. При получении положительного результата делали ряд разведений исследуемого образца физиологическим раствором в 2, 3, 4 и более раз и вновь проводили цветную реакцию. При полуколичественной оценке результата учитывали разведение пробы. Например, при получении положительного результата (+) делали ряд разведений и проводили реакцию (таблица 3):

Таблица 3 – Содержание ацетоуксусной кислоты в биологической жидкости

Разведение	1 : 1	1 : 2	1 : 3	1 : 4
Результат	+	±	-	-
ммоль/л	2	3	4	5

Минимальное окрашивание наблюдали при разведении в три раза. Содержание кетоновых тел - 2,5 ммоль/л.

2.2.4 Определение гликированного гемоглобина

Определение количественного содержания гликированного гемоглобина (гликогемоглобина) проводили модифицированным нами колориметрическим методом по Fluckiger R., Winterhalter K.H. (1976) с использованием данных модификации метода по Gabbay K.H. (1979), Качиной Н.Н. (1993) [84, 232, 235].

Принцип метода. Стабильная форма гликогемоглобина (HbA_{1c}) содержит 1-дезоксигемоглобин-1-(N-валил) фруктозу, которая дегидратируется фосфорной кислотой с образованием цветного комплекса, имеющего абсорбционный максимум при 443 нм. Определению не мешает ни лабильная форма гликогемоглобина, ни фетальный гемоглобин. Референтные величины по данной методике: 3,5 – 7,0 мкмоль фр / г Hb (мкмоль фруктозы на грамм гемоглобина).

Реактивы.

1) Диагностический набор реактивов «Гликозилированный гемоглобин (ГНВ 100)» (фирма «Lachema», Чехия). В набор входят:

1 – Реактив № 1 - трихлоруксусная кислота (ТХУ) 2,45 моль/л.

2 – Реактив № 2 – тиобарбитуровая кислота (ТБК) 2,5 ммоль (1 доза) – растворяли в 50 мл дистиллированной воды.

3 – Стандартный раствор фруктозы – 500 мкмоль/л.

2) Диагностический набор реактивов для определения гемоглобина крови гемиглобинцианидным методом по Кушаковскому М.С. (1968) [94].

1 – Ацетонциангидрин – ампула 0,5 мл (0,47 г) – 1 шт.

2 – Смесь калия железосинеродистого 0,2 г и натрия двууглекислого 1,0 г – 1 флакон.

Трансформирующий раствор приготавливали растворением в 1000 мл дистиллированной воды содержимого 1 ампулы и 1 флакона.

3) Фосфорная кислота 85%.

4) 0,04% раствор аммиака.

Проведение анализа. 0,3 - 0,5 мл эритромаcсы (после процедуры центрифугирования для получения сыворотки крови) гемолизировали в 5,0 мл 0,04% раствора аммиака в течение 30 минут. Центрифугировали 20 минут при 5600 g, фильтровали. 0,2 мл полученного гемолизата вносили в 5,0 мл трансформирующего раствора для определения общего гемоглобина (гемиглобинцианидным методом). Измерение оптической плотности проводили не менее чем через 30 минут на спектрофотометре СФ-46 или СФ-2000 при длине волны 540 нм. В мерную пробирку вносили 1,8 мл гемолизата (опытная проба). В контрольную пробирку вносили 1,8 мл дистиллированной воды. В третью пробирку добавляли 1,8 мл стандартного раствора фруктозы в концентрации 250 мкмоль/л. Во все пробирки (3 шт.) добавляли по 0,3 мл концентрированной фосфорной кислоты. Отмечали уровень жидкости. Пробирки тщательно встряхивали, закрывали резиновыми пробками и инкубировали в термоблоке при 100°С 30 минут, после чего охлаждали в проточной воде и доводили уровень

жидкости до метки дистиллированной водой. Далее во все пробирки добавляли по 0,6 мл реактива № 1 (ТХУ), содержимое пробирок встряхивали и центрифугировали 20 минут при 1600 г. При наличии помутнения центрифугирование продлевали. В чистые пробирки отбирали по 2,0 мл надосадочной жидкости и добавляли по 1,0 мл реактива № 2 (ТБК). Пробирки встряхивали и инкубировали 40 минут при 37°C. Измеряли оптическую плотность на спектрофотометре СФ-46 или РD-303 при длине волны 443 нм.

Расчет. Концентрацию гликогеоглобина GHB, мкмоль фр / г Hb (мкмоль фруктозы / г гемоглобина), вычисляли по формулам

$$GHB = C_{фр} : Hb , \quad (3)$$

$$C_{фр} = (D_{оп} : D_{ст}) \cdot C_{ст} , \quad (4)$$

$$Hb = (64,458 \cdot 5,2 \cdot D_{540}) : (44 \cdot 0,2) , \quad (5)$$

где $C_{фр}$ – концентрация фруктозы в гемолизате крови, мкмоль/л;

Hb – концентрация общего гемоглобина гемолизата, г/л;

$D_{оп}$ – оптическая плотность опытной пробы;

$D_{ст}$ – оптическая плотность стандартного раствора фруктозы;

$C_{ст}$ – концентрация фруктозы в стандартном растворе, 250 мкмоль/л;

64,458 – миллимолярный вес гемоглобина, г;

5,2 – общий объем трансформирующего раствора и гемолизата, мл;

D_{540} – оптическая плотность раствора для определения общего гемоглобина;

44 – миллимолярный коэффициент экстинкции гемиглобинцианида;

0,2 – объем гемолизата для определения общего гемоглобина, мл.

2.2.5 Определение метаболитов углеводного обмена в тканях

Определение метаболитов углеводного обмена в тканях (гликоген, глюкоза, лактат) проводили разработанными нами методом (патент № 2453849 RU).

Принцип метода заключается в предварительном фиксировании биологического материала в ацетоне с последующей пробоподготовкой и определением метаболитов углеводного обмена в фиксаторе (в ацетоне), при этом исследуют

содержание метаболитов в межтканевой жидкости, и в самой ткани высокоспецифичными ферментными методами. При исследовании сырой ткани используется только вторая часть методики, что позволяет определять суммарное содержание гликогена и глюкозы, а также содержание лактата.

Реагенты.

- 1) 8% ТХУ.
- 2) 10% NaOH.
- 3) Ацетон (марки ХЧ или ЧДА).
- 4) Набор реактивов для определения глюкозы.
- 5) Набор реактивов для определения молочной кислоты.

Процедура анализа. Биологические ткани, например, части печени, скелетной мышцы, миокарда массой около 0,5 – 2,0 г помещают в отдельные стеклянные или пластиковые флаконы с плотно закрывающимися пробками, заливают ацетоном (для фиксирования объектов) в объемном соотношении не менее 1 : 5. Исследование рекомендуется проводить не ранее, чем через трое суток после фиксации объектов.

Из флаконов аккуратно извлекают кусочки тканей, помещают на фильтровальную бумагу. Проводят измерение количества фиксатора (в мл). В предварительно маркированные фарфоровые тигли вносят фиксатор (по 0,5 – 1,0 мл) и проводят испарение в вытяжном шкафу. Для ускорения процесса используют электрический фен. Далее в тигли вносят соответствующий объем дистиллированной воды (0,5 – 1,0 мл) и тщательно перемешивают стеклянной палочкой. В полученном растворе определяют метаболиты углеводного обмена ферментными методами.

Кусочки тканей освобождают на фильтровальной бумаге от остатка фиксатора в вытяжном шкафу, помещают в термостат (37°C) на 10 – 15 минут, проводят взвешивание. Навески тканей растирают с небольшим количеством кварцевого песка в фарфоровых ступках с добавлением 8% раствора ТХУ. Гомогенизат сливают в мерные центрифужные пробирки. Отмечают уровень жидкости. Пробирки, прикрытые резиновыми пробками, ставят в термоблок или

на кипящую водяную баню на 30 минут (при этом весь гликоген подвергается гидролизу до глюкозы). После охлаждения центрифугируют 10 минут при 1600 g. Нейтрализуют до pH=8 10% NaOH и доводят уровень жидкости до метки дистиллированной водой. Вновь центрифугируют 15 минут при вышеуказанных условиях. В надосадочной жидкости определяют содержание метаболитов углеводного обмена ферментными методами.

Количественное определение глюкозы проводят стандартным унифицированным глюкозооксидазным методом (набор реагентов «Фотоглюкоза» фирмы «Импакт», Москва). Количественное определение молочной кислоты (лактата) проводят энзиматическим колориметрическим методом (набор реагентов “Lactic Acid” фирмы “Vital Diagnostics SPb”, Санкт-Петербург). Методы описаны выше (с.47, с.48).

Расчет. Концентрацию определяемого метаболита в образце С, мкмоль/г, вычисляли по формуле

$$C = (C_{\text{СТ}} \cdot D_{\text{ОП}} \cdot V \cdot P) : (D_{\text{СТ}} \cdot M) \quad (6)$$

где $C_{\text{СТ}}$ – концентрация стандартного раствора определяемого метаболита, ммоль/л;

$D_{\text{ОП}}$ – оптическая плотность образца при исследуемой длине волны;

V – объем ТХУ, в котором гомогенизировали ткань при определении метаболитов в тканях или объем фиксатора при определении метаболитов в фиксаторе, мл;

P – коэффициент дополнительного разведения;

$D_{\text{СТ}}$ – оптическая плотность стандартного раствора исследуемого вещества;

M – масса навески при определении метаболитов в тканях или масса фиксированного объекта при определении метаболитов в фиксаторе, г.

2.2.6 Определение креатинина

Определение содержания креатинина проводили по Б.Е. Берхину (1954), с предварительной депротеинизацией трихлоруксусной кислотой и реакции Яффе с пикриновой кислотой [80, 99, 256].

Принцип метода. Креатинин в щелочной среде образует с пикриновой кислотой окрашенный комплекс; интенсивность окраски комплекса пропорциональна концентрации креатинина в пробе.

Реагенты. Набор реактивов "Креатинин" (фирма «Ольвекс Диагностикум, Санкт-Петербург).

- 1) Реагент № 1. Пикриновая кислота.
- 2) Реагент № 2 . Натр едкий.
- 3) Реагент № 3 Депротеинизатор.
- 4) Калибратор – раствор креатинина (поставляемый в составе набора калибратор в процедуре подготовки образцов к анализу не нуждается, так как она уже была проведена на предприятии-изготовителе).

Процедура анализа.

В пробирки вносили по 0,5 мл реагента № 3. В одну из пробирок вносили 1,5 мл дистиллированной воды (контрольная проба), а в остальные – анализируемые образцы биологических жидкостей по 0,5 мл и по 1,0 мл дистиллированной воды. Содержимое пробирок тщательно перемешивали и через 10 минут центрифугировали при 900g 15 минут. Для дальнейшего анализа использовали надосадочную жидкость (супернатант). В отдельные пробирки отбирали по 1,0 мл супернатанта опытных проб, контрольной пробы и калибратора, последовательно добавляли по 0,5 мл реагентов № 2 и № 1, тщательно перемешивали после каждого добавления реагентов и инкубировали точно 20 минут при температуре 18 – 20°C. Измеряли оптическую плотность проб против контроля на реактивы на спектрофотометре PD-303 при длине волны 505 нм в кюветах с толщиной поглощающего слоя 10 мм.

Расчет. Концентрацию креатинина в пробе C , мкмоль/л, вычисляли по формуле

$$C = (D_{пр} : D_{ст}) \cdot 177 \cdot R \quad (7)$$

где $D_{пр}$ – оптическая плотность пробы;

$D_{ст}$ – оптическая плотность стандартного раствора креатинина;

177 – концентрация креатинина в стандартном растворе, мкмоль/л;

R – коэффициент дополнительного разведения пробы.

2.2.7 *Определение пептидов «средней молекулярной массы»*

Определение содержания пептидов «средней молекулярной массы» (ПСММ) проводили спектрофотометрическим методом по В.В. Николайчик с соавт. (1991) [80, 127].

Принцип метода. Отделение высокомолекулярных компонентов осуществляется депротеинизацией. Регистрация пула средномолекулярных соединений (300 – 5000 Д, пик фракции в зоне 1000 Д) осуществляется спектрофотометрически в ультрафиолетовой области. При измерении на длине волны 210 нм на результат влияет количество пептидных связей, а не аминокислотный состав. Низкомолекулярные примеси не пептидной природы не влияют на результаты.

Реагенты.

- 1) Хлорная кислота – 1,2 М (120,55 г HClO_4 доводят до 1,0 литра дистиллированной водой).
- 2) Карбонат калия 2 М (276,41 г K_2CO_3 доводят до 1,0 литра дистиллированной водой).
- 3) Этанол 96°.

Процедура анализа. Кровь центрифугировали для получения сыворотки (при 200 g в течение 20 минут), которую использовали для анализа (умеренный гемолиз сыворотки не влияет на проведение исследования). Мочу и СТ глаза центрифугировали при 5600 g в течение 20 минут. К исследуемым объектам добавляли равное количество 1,2 М хлорной кислоты для осаждения белков (например, по 0,5 мл), центрифугировали не менее 15 минут при 5000 – 9000 g. Надосадочную жидкость сливали и нейтрализовали добавлением 2 М карбоната калия из расчета 0,2 мл на 1,0 мл хлорной кислоты, выдерживали 10 минут на льду (в морозильном отделении бытового холодильника) и центрифугировали 15 минут при 2500 – 3000 g. Дальнейшее доосаждение высокомолекулярных примесей проводили этанолом, добавляя его к отобранной надосадочной жидкости в отношении 4 : 1 (0,5 мл супернатанта и 2,0 мл этанола). Выдерживали 10 – 15 минут на льду (морозильное отделение бытового холодильника – высокомолекулярные пептиды выпадали в виде хлопьев), далее

центрифугировали 10 – 15 минут при 2500 – 3000 г. Полученный вновь супернатант разводили дистиллированной водой в 10 раз (1 : 9) и измеряли оптическую плотность на спектрофотометре СФ-46 или СФ-2000 при длине волны 210 нм в 1,0 см кювете против контроля на реактивы (этанол 0,2 мл + вода 2,3 мл). При необходимости разведение увеличивали.

Расчет. Концентрацию ПСММ в образце С, г/л, вычисляли по формуле

$$C = (D_{210} \cdot 2 \cdot 1,2 \cdot 5 \cdot 10 \cdot P) : 30,45 = D_{210} \cdot 3,94 \cdot P, \quad (8)$$

где D_{210} – оптическая плотность образца при длине волны 210 нм;

2 – коэффициент разведения хлорной кислотой;

1,2 – коэффициент разведения карбонатом калия;

5 – коэффициент разведения этанолом;

10 – коэффициент разведения дистиллированной водой;

P – коэффициент дополнительного разведения;

30,45 – оптическая плотность раствора ангиотензина (1046 Д) в концентрации 1 г/л при указанных выше условиях измерения.

2.2.8 Определение фибриногеновой фракции

Определение фибриногеновой фракции проводили модифицированным нами сульфитолизным методом по Rampling M.W., Gaffney P.J. (1976) с учетом модификаций по Царюк Л.А. и соавт. (1979), Андреев Г.В. и соавт. (1979), Авраменко Е.П. и соавт. (1998). [2, 12, 180, 319].

Принцип метода. Фибриноген и сходные с ним структуры подвергают сульфитолизному осаждению из сыворотки крови раствором сульфита натрия. Осадок растворяют в щелочном растворе мочевины. Измеряют оптическую плотность раствора.

Реагенты.

1) 10,9% сульфит натрия (Na_2SO_3).

2) 4 М мочевины в 0,1 н гидроокиси натрия. (4,0 г NaOH растворяют в дистиллированной воде и доводят до 1 литра. Этим раствором растворяют 240,22 г мочевины и доводят объем до 1 литра).

Процедура анализа. К 0,1 мл сыворотки добавляют 0,9 мл 10,9% сульфата натрия, встряхивают, выдерживают в термостате при 37°C 15 минут, центрифугируют 15 минут при 1600 g. Надосадочную жидкость сливают, а осадок подвергают гидролизу. В пробирку добавляют 5,0 мл раствора мочевины в гидроокиси натрия и кипятят на водяной бане 15 минут при 100°C, остужают. Измеряют оптическую плотность раствора на спектрофотометре СФ-46 или СФ-2000 в 1,0 см кювете в диапазоне длин волн 220 – 300 нм против растворителя.

Расчет. Концентрацию фибриногеновой фракции в сыворотке крови C , мг/мл, вычисляли по формуле

$$C = 30,6 \cdot D, \quad (9)$$

где 30,6 – коэффициент зависимости оптической плотности от состава фибриногеновой фракции;

D – оптическая плотность гидролизата в максимальной точке (в среднем длина волны 224 нм).

2.2.9 Определение растворимых комплексов мономерфибрина

Определение растворимых комплексов мономерфибрина проводили паракоагуляционными тестами – с этанолом по Godal H.C. et al. (1971) в модификации Лычева В.Г. (1975) и протаминсульфатом по методу Latallo Z.S. et al. (1971) [108, 240, 261].

Принцип метода. Качественное определение содержания растворимых комплексов мономерфибрина в сыворотке крови основано на реакциях индуцированного, неэнзиматического образования фибрина (паракоагуляции) растворами этанола и протаминсульфата.

Реагенты.

- 1) 50% этанол.
- 2) 1% раствор протамин-сульфата (ампула).

Процедура анализа.

Этаноловый тест. В микропробирку наливают 0,4 мл сыворотки, добавляют 0,15 мл 50% этанола, встряхивают и оставляют на 15 минут при комнатной

температуре, после чего оценивают результат. При положительной реакции образуется желеобразный сгусток.

Протамин-сульфатный тест. В микропробирку наливают 0,4 мл сыворотки, добавляют 0,1 мл 1% раствор протамин-сульфата, встряхивают и оставляют на 15 минут в термостате при 37°C, после чего оценивают результат. При положительной реакции на дне пробирки образуется сгусток (или несколько сгустков) белого цвета, состоящий из нитей или хлопьев фибрина. При отрицательной реакции могут образовываться зернистость или помутнение раствора.

2.3 Физико-химические методы

2.3.1 Гравиметрический метод

Гравиметрический метод был использован для определения содержания воды в тканях.

Принцип метода заключается в определении разницы между массой сырой ткани и массой ткани после фиксирования в ацетоне.

Реагенты. 1) ацетон.

Лабораторное оборудование.

- 1) аналитические весы;
- 2) вытяжной шкаф;
- 3) пластиковые пробирки с плотно закрывающимися пробками.

Процедура анализа. Кусочки ткани взвешивали на аналитических весах с точностью до 10 мг. Затем кусочки помещали в пластиковые пробирки и заливали фиксатором из расчета на 2 г ткани не менее 10 мл ацетона, затем плотно закрывали пробками и встряхивали. Дальнейшее исследование проводили через трое и более суток. Кусочки извлекали, отжимали пинцетом и досушивали в вытяжном шкафу. Вновь взвешивали.

Расчет. Количество воды в образце (кусочке) Н, %, вычисляли по формуле

$$H = [(M_c - M_f) : M_c] \cdot 100\% \quad (10)$$

где M_c – масса сырой ткани;

M_f – масса ткани после фиксирования в ацетоне.

2.3.2 Определение этанола

Определение содержания этанола в крови проводили модифицированным алкилнитритным газохроматографическим методом по В.Ф. Пономареву (1968) [128].

Принцип метода заключается в превращении спиртов в алкилнитриты, которые затем подвергаются хроматографическому разделению. Разделенные на хроматографической колонке компоненты смеси поочередно поступают в детектор по теплопроводности – катарометр, сигналы которого регистрируются в виде ряда хроматографических пиков.

Реагенты:

- 1) 50% раствор ТХУ.
- 2) Раствор пропанола с концентрацией 4 г/л.
- 3) 30% раствор нитрита натрия.

Процедура анализа. В стеклянный флакон, содержащий 100 мкл 50% раствора ТХУ, вносили 100 мкл крови и прибавляли 100 мкл раствора пропанола с концентрацией 4 г/л (внутренний стандарт). После фиксации пробки к горловине флакона содержимое тщательно взбалтывали. Шприцем через пробку вводили 50 мкл 30% раствора нитрита натрия, смесь тщательно взбалтывали. Шприцем через пробку отбирали 300 мкл парогазовой фазы, вводили в хроматограф.

Условия хроматографического разделения: хроматограф «Кристалл-2000» с пламенно-ионизационным детектором. Колонка металлическая 100 x 0,3 см, насадка – хроматон N-AW с нанесенным 10% динонилфталата. Температура колонки 55° С, общее время анализа 1 минута. Температура испарителя – 55° С, детектора 150° С. Скорость потока газа-носителя – азот 60, водород 30, воздух – 300 мл/мин.

Регистрацию хроматограммы проводили на персональном компьютере. На хроматограмме наблюдали пики со временами удерживания, соответствующие

временам удерживания этилнитрита и пропилнитрита (внутренний стандарт). В качестве метчиков использовали смесь водных растворов метанола, этанола, изопропанола, н-пропанола, изобутанола. Время удерживания для каждого спирта, соответственно, составили: 11 сек, 17 сек, 24 сек, 34 сек, 51 сек. Аналогично по выше описанной методике строили калибровочный график с использованием водных растворов этанола с концентрацией 0,15; 0,3; 1,0; 3,0; 6,0; 8,0 г/л.

Расчет. Калибровочную кривую и количественное определение этанола в пробах проводили с использованием программы «Аналитик». Количественное определение этанола проводили в двух пробах крови для каждого объекта, вычисляли средний показатель.

2.4 Статистические методы исследования

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Microsoft Office (Microsoft® Excel 2013) методом вариационной статистики. С помощью расчета критерия Шапиро-Уилка определяли характер распределения данных (<https://scistatcalc.blogspot.com/2013/10/shapiro-wilk-test-calculator.html>). При наличии согласия с нормальным распределением количественных показателей в сравниваемых группах использовали для анализа несвязанных выборок критерий Стьюдента (Student's t - test). При отличии от нормального распределения использовали критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U test). Различия считали статистически значимыми при значениях не ниже 95% ($p < 0,05$).

При исследовании статистической связи между изучаемыми параметрами использовали коэффициент корреляции по общепринятым методам [155]. Определение прочности связи между исследуемыми параметрами оценивали по шкале Чеддока. При значении $r > 0,80$ связь параметров оценивалась как сильная, $r > 0,90$ – очень сильная.

2.5 Моделирование острой алкогольной интоксикации

Острую алкогольную интоксикацию моделировали на интактных животных (крысах) путем внутрижелудочного введения 40% раствора этилового спирта в дозе 0,5 LD₅₀.

Забор крови для определения этанола осуществляли через 1 и 24 часа после введения этанола в полимерные пробирки однократного применения, содержащие раствор гепарина в объемном соотношении 2 : 1 (разведение пробы в дальнейшем учитывалось при количественном определении этанола).

Забор тканей (часть печени, часть скелетной мышцы и сердце) для определения показателей углеводного обмена осуществляли через 24 часа после введения этанола. Объекты после забора сразу фиксировали в ацетоне. В качестве контроля использовали ткани здоровых животных.

Глава третья. СОДЕРЖАНИЕ ГЛЮКОЗЫ И ЛАКТАТА КРОВИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПРИЧИН СМЕРТИ

3.1 Содержание глюкозы и лактата в сыворотке крови при механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей

Определение суммарного содержания глюкозы и лактата (в пересчете на глюкозу) в сыворотке периферической крови из разных отделов венозной системы (бедренной вены и синусов твердой мозговой оболочки), а также вычисление разницы полученных данных проведено от 13 трупов, причиной смерти которых явилась механическая асфиксия в результате сдавления органов шеи петлей. В качестве группы сравнения изучено суммарное содержание глюкозы и лактата в сыворотке крови от 8 трупов, умерших в результате острого инфаркта миокарда (ОИМ) - (таблица 4, рисунок 2).

Таблица 4 – Разница в суммарном содержании глюкозы и лактата в сыворотке крови при механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей

Группа исследований	n	M ± m (ммоль/л)	min – Max (ммоль/л)	p
Группа сравнения (ОИМ)	8	- 0,1 ± 0,3	- 1,1 – 0,8	---
Механическая асфиксия	13	11,4 ± 1,6	4,6 – 27,0	< 0,001

В группе сравнения содержание глюкозы в крови из синусов твердой мозговой оболочки (ТМО) практически не отличалось от содержания в 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 крови между указанными отделами венозной системы 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 неинформативен. Определение суммарного содержания глюкозы и лактата намного повысило диагностическую и доказательную ценность теста (рисунок 2).

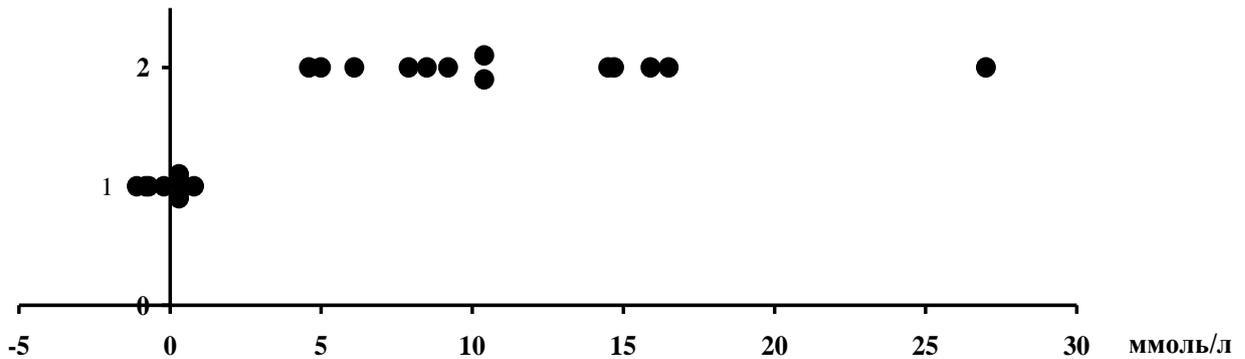


Рисунок 2 – Разница в суммарном содержании глюкозы и лактата в сыворотке крови из разных отделов венозной системы трупа (бедренной вены и синусов твердой мозговой оболочки)

Цифры по оси ординат: 1 – группа сравнения (ОИМ); 2 – механическая асфиксия в результате сдавления органов шеи петлей. По оси абсцисс: разница (ммоль/л) суммарного содержания глюкозы и лактата в сыворотке крови.

Примеры конкретного выполнения.

Пример 1. Труп женщины М., 39 лет. Диагноз – механическая асфиксия от сдавления органов шеи петлей. Длительность постмортального периода 1 сутки. Содержание глюкозы в бедренной вене – 8,4 ммоль/л, в синусе ТМО – 1,6 ммоль/л. Содержание лактата соответственно – 47,6 и 49,0 ммоль/л.

Вычисление суммарного содержания глюкозы и лактата в сыворотке крови:

Бедренная вена – $8,4 + (47,6 / 2) = 32,2$ ммоль/л

Синус ТМО – $1,6 + (49,0 / 2) = 26,1$ ммоль/л

Разница суммарной величины: $32,2 - 26,1 = 6,1$ ммоль/л

В данном примере отмечается существенная разница в содержании как глюкозы, так и суммарного содержания глюкозы и лактата между указанными

отделами периферической венозной системы. Данные изменения характерны для механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей.

Пример 2. Труп мужчины Г., 36 лет. Диагноз – механическая асфиксия от сдавления органов шеи петлей. Длительность постмортального периода 2 суток. Содержание глюкозы в бедренной вене – 0,0 ммоль/л, в синусе ТМО – 0,0 ммоль/л. Содержание лактата соответственно – 49,5 и 40,4 ммоль/л.

Вычисление суммарного содержания глюкозы и лактата в сыворотке крови:

Бедренная вена – $0,0 + (49,5 / 2) = 24,8$ ммоль/л

Синус ТМО – $0,0 + (40,4 / 2) = 20,2$ ммоль/л

Разница суммарной величины: $24,8 - 20,2 = 4,6$ ммоль/л

В данном примере отсутствие глюкозы в сыворотке крови связано с быстрой утилизацией, в результате нахождения трупа в условиях теплой окружающей среды, поэтому диагностика по содержанию глюкозы в сыворотке крови невозможна. Вместе с тем обнаружена существенная разница в суммарном содержании глюкозы и лактата из указанных отделов венозной системы, что позволяет проводить диагностику механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей.

Пример 3. Труп мужчины З., 23 лет. Диагноз – механическая асфиксия от сдавления органов шеи петлей. Длительность постмортального периода 1 сутки. Содержание глюкозы в бедренной вене – 2,0 ммоль/л, в синусе ТМО – 6,2 ммоль/л. Содержание лактата соответственно – 68,2 и 49,7 ммоль/л.

Вычисление суммарного содержания глюкозы и лактата в сыворотке крови:

Бедренная вена – $2,0 + (68,2 / 2) = 36,1$ ммоль/л

Синус ТМО – $6,2 + (49,7 / 2) = 31,1$ ммоль/л

Разница суммарной величины: $36,1 - 31,1 = 5,0$ ммоль/л

В данном примере наблюдается отрицательная разница по содержанию глюкозы, что исключает диагностику данного вида смерти, если основываться только на одном показателе – глюкозе. Снижение содержания глюкозы в бедренной вене связано с неравномерной скоростью утилизации глюкозы в различных отделах венозной системы трупа. Вместе с тем разница по суммарному

содержанию глюкозы и лактата между кровью из бедренной вены и синусов ТМО резко положительная, что свидетельствует о механической асфиксии при сдавлении органов шеи петлей.

Пример 4. Труп женщины Ч., 64 лет. Диагноз – колото-резаное ранение шеи с повреждением сосудов. Длительность постмортального периода 3 суток. Содержание глюкозы в бедренной вене – 12,3 ммоль/л, в синусе ТМО – 12,8 ммоль/л. Содержание лактата соответственно – 47,5 и 45,9 ммоль/л. Разница в суммарном содержании глюкозы и лактата составила 0,3 ммоль/л.

Вычисление суммарного содержания глюкозы и лактата в сыворотке крови:

$$\text{Бедренная вена} - 12,3 + (47,5 / 2) = 36,1 \text{ ммоль/л}$$

$$\text{Синус ТМО} - 12,8 + (45,9 / 2) = 35,8 \text{ ммоль/л}$$

$$\text{Разница суммарной величины: } 36,1 - 35,8 = 0,3 \text{ ммоль/л}$$

В данном примере существенной разницы между разными отделами венозной системы не обнаружено, как по содержанию глюкозы, так и по суммарному содержанию глюкозы и лактата. Обнаруженное высокое содержание глюкозы в крови (при постмортальном периоде в 3 суток) связано с эмоциональным и физическим стрессом перед наступлением смерти, а также с нахождением трупа в условиях пониженной температуры окружающей среды. Отсутствие разницы в суммарном содержании глюкозы и лактата из указанных отделов периферической венозной системы является исключаяющим признаком наступления смерти от механической асфиксии при сдавлении органов шеи петлей.

Пример 5. Труп женщины Т., 29 лет. Диагноз – причина смерти не установлена. Длительность постмортального периода 12 суток. Содержание глюкозы в бедренной вене – 0,0 ммоль/л, в синусе ТМО – 0,0 ммоль/л. Содержание лактата соответственно – 32,5 и 34,8 ммоль/л.

Вычисление суммарного содержания глюкозы и лактата в сыворотке крови:

$$\text{Бедренная вена} - 0,0 + (32,5 / 2) = 16,3 \text{ ммоль/л}$$

$$\text{Синус ТМО} - 0,0 + (34,8 / 2) = 17,4 \text{ ммоль/л}$$

$$\text{Разница суммарной величины: } 16,3 - 17,4 = - 1,1 \text{ ммоль/л}$$

В данном примере ввиду длительного постмортального периода глюкоза в сыворотке крови отсутствует, что исключает проведение диагностики. Несмотря на это, диагностика с учетом содержания лактата крови вполне возможна. Разница в суммарном содержании глюкозы и лактата имеет отрицательное значение, что исключает наступление смерти в результате механической асфиксии при сдавлении органов шеи петлей.

Таким образом, биохимический анализ крови из двух разных отделов периферической венозной системы (синусов ТМО и бедренной вены) может быть использован в целях дифференциальной диагностики наступления смерти от механической асфиксии при сдавлении органов шеи петлей от других причин смерти.

При механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей отмечается достоверно повышенная разница в суммарном содержании глюкозы и лактата (в пересчете на глюкозу) между сывороткой крови из бедренной вены и сывороткой крови из синусов ТМО, отличное от суммарного содержания указанных метаболитов углеводного обмена из указанных отделов у трупов с другими причинами смерти ($p < 0,001$).

На основании полученных данных установлено следующее: разница в суммарном содержании глюкозы и лактата сыворотки крови (в пересчете на глюкозу) между кровью из бедренной вены и кровью из синусов ТМО, превышающая 4,5 ммоль/л свидетельствует о причине наступления смерти в результате сдавления органов шеи петлей. По результатам исследования получен патент на изобретение № 2302001 «Способ диагностики механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей».

3.2 Содержание глюкозы и лактата в цельной крови при остром нарушении мозгового кровообращения

Биохимическое исследование сыворотки крови не всегда возможно, особенно при длительном постмортальном периоде, из-за гемолиза эритроцитов.

К тому же содержание глюкозы и лактата между сывороткой крови и форменными элементами крови изменяется в течение постмортального периода из-за гликолиза. Поэтому для повышения точности биохимический анализ в дальнейшем проводили при использовании цельной крови.

Проведено исследование содержания глюкозы и лактата в цельной крови от 82 трупов с различными причинами смерти (таблица 5, рисунок 3). При этом учитывался параметр острой гипоксии головного мозга – параметр «Дельта» – разница суммарного содержания глюкозы и лактата (в пересчете на глюкозу) в ммоль/л между кровью из бедренной вены и кровью из синусов ТМО.

Таблица 5 – Параметр «Дельта» при остром нарушении мозгового кровообращения

Группа наблюдений	n	M ± m (ммоль/л)	min – Max (ммоль/л)	p
1-я группа сравнения (ОИМ)	18	2,1 ± 0,5	-3,0 – 5,0	---
2-я 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	0,0000
Механическая асфиксия (убийства)	7	11,3 ± 2,1	5,5 – 32,0	0,0000
Инсульт (внутричерепное кровоизлияние)	11	11,4 ± 1,9	5,4 – 26,8	0,0000
Черепно-мозговая травма (ЧМТ)	15	11,5 ± 1,4	5,5 – 28,3	0,0000

Было выделено две группы сравнения. Первую группу составили случаи с диагнозом острого инфаркта миокарда (ОИМ), вторую группу – с острым отравлением этанолом.

Наименьший показатель параметра «Дельта» оказался во 2-й группе сравнения (острое отравление этанолом) – средний показатель которого около нуля. В первой группе сравнения (острый инфаркт миокарда) средний показатель оказался достоверно выше по сравнению со второй группой сравнения ($p = 0,00212$), но максимальный показатель не превышал 5,0 ммоль/л. Достоверное ($p < 0,0001$) увеличение параметра «Дельта» установлено в группах с острым

нарушением мозгового кровообращения – при наступлении смерти в результате механической асфиксии, инсульта и ЧМТ по сравнению с 1-й (и соответственно 2-й) группами сравнения (таблица 5, рисунок 3).

В группе лиц, скончавшихся от ЧМТ, параметр «Дельта» не отличался от показателя у лиц, скончавшихся в результате механической асфиксии от сдавления органов шеи петлей, а также умерших от геморрагического инсульта.

При механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей при повешении (суицид) в 80% случаев параметр острой гипоксии головного мозга был выше 5,0 ммоль/л, что явно указывает на острое нарушение мозгового кровообращения. Вместе с тем в 3 случаях из 15 (20%) выявлено снижение величины указанного параметра, который соответствовал показателям контроля.

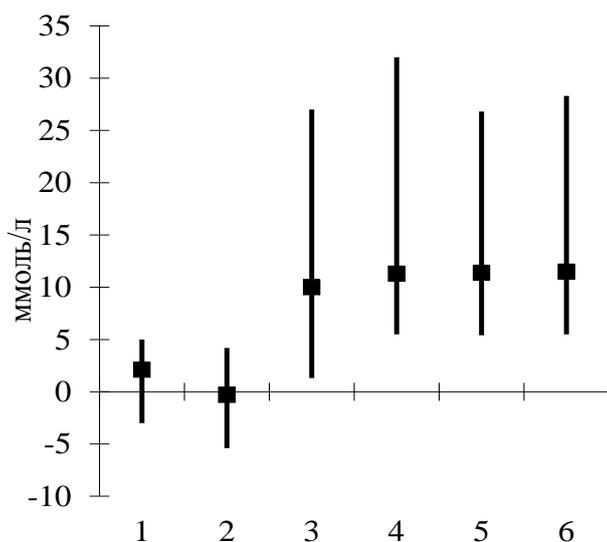


Рисунок 3 – Параметр «Дельта» при остром нарушении мозгового кровообращения

Цифры по оси абсцисс: 1 – 1-я группа сравнения (острый инфаркт миокарда), 2 – 2-я группа сравнения (острое отравление этанолом), 3 – сдавление шеи петлей при повешении (суицид), 4 – сдавление шеи петлей (убийство), 5 – инсульт (внутричерепное кровоизлияние), 6 – черепно-мозговая травма. По оси ординат: значение параметра «Дельта» (ммоль/л) - минимальный и максимальный показатель, средний результат.

Примеры конкретного выполнения.

Пример 1. Труп мужчины А., 58 лет. Диагноз – острый инфаркт миокарда. Хроническая ишемическая болезнь сердца. Длительность постмортального периода 2 суток.

Содержание глюкозы в сыворотке крови из бедренной вены – 0,0 ммоль/л, в сыворотке крови из синусов ТМО – 0,0 ммоль/л.

Содержание лактата соответственно – 58,7 и 60,2 ммоль/л.

Вычисление суммарного содержания глюкозы и лактата в сыворотке крови:

Бедренная вена – $0,0 + (58,7 / 2) = 29,4$ ммоль/л

Синус ТМО – $0,0 + (60,2 / 2) = 30,1$ ммоль/л

Разница суммарной величины: $29,4 - 30,1 = -0,7$ ммоль/л

Содержание глюкозы в цельной крови из бедренной вены – 0,0 ммоль/л, в цельной крови из синусов ТМО – 0,0 ммоль/л.

Содержание лактата соответственно – 49,8 и 43,9 ммоль/л.

Вычисление суммарного содержания глюкозы и лактата в цельной крови:

Бедренная вена – $0,0 + (49,8 / 2) = 24,9$ ммоль/л

Синус ТМО – $0,0 + (43,9 / 2) = 22,0$ ммоль/л

Разница суммарной величины: $24,9 - 22,0 = 2,9$ ммоль/л

В данном примере разница в суммарном содержании глюкозы и лактата в сыворотке крови между указанными отделами периферической венозной системы имеет отрицательное значение, в то время как в цельной крови данный параметр имеет положительное значение, но менее 5,0 ммоль/л. Острого нарушения мозгового кровообращения нет.

Пример 2. Труп мужчины Б., 40 лет. Диагноз – острое отравление этанолом. Длительность постмортального периода 1 сутки.

Содержание глюкозы в сыворотке крови из бедренной вены – 0,0 ммоль/л, в сыворотке крови из синусов ТМО – 0,0 ммоль/л.

Содержание лактата соответственно – 38,0 и 36,0 ммоль/л.

Вычисление суммарного содержания глюкозы и лактата в сыворотке крови:

Бедренная вена – $0,0 + (38,0 / 2) = 19,0$ ммоль/л

Синус ТМО – $0,0 + (36,0 / 2) = 18,0$ ммоль/л

Разница суммарной величины: $19,0 - 18,0 = 1,0$ ммоль/л

Содержание глюкозы в цельной крови из бедренной вены – $0,0$ ммоль/л, в цельной крови из синусов ТМО – $0,0$ ммоль/л.

Содержание лактата соответственно – $32,7$ и $34,1$ ммоль/л.

Вычисление суммарного содержания глюкозы и лактата в цельной крови:

Бедренная вена – $0,0 + (32,7 / 2) = 16,4$ ммоль/л

Синус ТМО – $0,0 + (34,1 / 2) = 17,1$ ммоль/л

Разница суммарной величины: $16,4 - 17,1 = -0,7$ ммоль/л

В данном примере разница в суммарном содержании глюкозы и лактата в сыворотке крови между указанными отделами периферической венозной системы имеет положительное значение, но менее $4,5$ ммоль, в то время как в цельной крови данный параметр имеет отрицательное значение. Острого нарушения мозгового кровообращения не выявлено.

Пример 3. Труп мужчины Н., 30 лет. Диагноз – механическая асфиксия от сдавления органов шеи петлей при повешении. Постмортальный период составил 11 суток. Ввиду длительности постмортального периода кровь гемолизирована, что исключает возможность проведения исследования в сыворотке крови. Исследование проведено в цельной крови.

Содержание глюкозы в цельной (гемолизированной) крови из бедренной вены – $0,0$ ммоль/л, из синусов ТМО – $0,0$ ммоль/л.

Содержание лактата соответственно – $41,4$ и $23,0$ ммоль/л.

Вычисление суммарного содержания глюкозы и лактата в крови:

Бедренная вена – $0,0 + (41,4 / 2) = 20,7$ ммоль/л

Синус ТМО – $0,0 + (23,0 / 2) = 11,5$ ммоль/л

Разница суммарной величины: $20,7 - 11,5 = 9,2$ ммоль/л

В данном примере параметр «Дельта» значительно выражен, что свидетельствует об остром нарушении мозгового кровообращения, обусловленном механической асфиксией в результате сдавления органов шеи петлей.

Пример 4. Труп мужчины А., 29 лет. Диагноз – постасфиктическое состояние. Прерванное удушение петлей. Переживаемость 15 часов. Длительность постмортального периода 3 суток. Кровь гемолизированная.

Содержание глюкозы в цельной крови из бедренной вены – 1,5 ммоль/л, из синусов ТМО – 2,3 ммоль/л.

Содержание лактата соответственно – 56,5 и 54,4 ммоль/л.

Вычисление суммарного содержания глюкозы и лактата в крови:

Бедренная вена – $1,5 + (56,5 / 2) = 29,8$ ммоль/л

Синус ТМО – $2,3 + (54,4 / 2) = 29,5$ ммоль/л

Разница суммарной величины: $29,8 - 29,5 = 0,3$ ммоль/л

В данном примере существенной разницы между разными отделами венозной системы не обнаружено как по содержанию глюкозы, так и по суммарному содержанию глюкозы и лактата. Острое нарушение мозгового кровообращения исключается.

Пример 5. Труп мужчины Ф., 57 лет. Диагноз – множественный тромбоз сосудов. Постмортальный период 2 суток. В данном случае получить сыворотку крови не удалось ввиду гемолиза крови (кровь густая, содержала свертки).

Содержание глюкозы в цельной крови из бедренной вены – 1,3 ммоль/л, из синусов ТМО – 0,0 ммоль/л.

Содержание лактата соответственно – 48,8 и 30,0 ммоль/л.

Вычисление суммарного содержания глюкозы и лактата в крови:

Бедренная вена – $1,3 + (48,8 / 2) = 25,7$ ммоль/л

Синус ТМО – $0,0 + (30,0 / 2) = 15,0$ ммоль/л

Разница суммарной величины: $25,4 - 15,0 = 10,7$ ммоль/л

В данном примере параметр «Дельта» имеет резко выраженный показатель, что свидетельствует об остром нарушении мозгового кровообращения, явившегося следствием тромбоза сосудов, в частности сосудов головного мозга.

Пример 6. Труп женщины К., 75 лет. Диагноз – внутримозговое кровоизлияние. Хроническая ишемическая болезнь сердца. Постмортальный период 2 суток.

Содержание глюкозы в сыворотке крови из бедренной вены – 10,7 ммоль/л, в сыворотке крови из синусов ТМО – 11,4 ммоль/л.

Содержание лактата соответственно – 56,2 и 41,5 ммоль/л.

Вычисление суммарного содержания глюкозы и лактата в сыворотке крови:

Бедренная вена – $10,7 + (56,2 / 2) = 38,8$ ммоль/л

Синус ТМО – $11,4 + (41,5 / 2) = 32,2$ ммоль/л

Разница суммарной величины: $38,8 - 32,2 = 6,6$ ммоль/л

Содержание глюкозы в цельной крови из бедренной вены – 35,4 ммоль/л, в цельной крови из синусов ТМО – 11,5 ммоль/л.

Содержание лактата соответственно – 59,3 и 53,5 ммоль/л.

Вычисление суммарного содержания глюкозы и лактата в цельной крови:

Бедренная вена – $35,4 + (59,3 / 2) = 65,1$ ммоль/л

Синус ТМО – $11,5 + (53,5 / 2) = 38,3$ ммоль/л

Разница суммарной величины: $65,1 - 38,3 = 26,8$ ммоль/л

В данном примере высокое содержание глюкозы как в сыворотке крови, так и в цельной крови связано с наличием при жизни у пострадавшей декомпенсированного СД (содержание ГНВ 19,0 мкмоль фруктозы на грамм гемоглобина). При проведении исследований диабетические комы исключены. Разница в содержании глюкозы в сыворотке крови между исследуемыми отделами венозной системы крови незначительная. Вместе с тем как при исследовании глюкозы в цельной крови, так и при исследовании суммарного содержания глюкозы и лактата отмечается резко выраженная разница метаболитов углеводного обмена в крови из бедренной вены и синусов ТМО. Указанные изменения свидетельствует об остром нарушении мозгового кровообращения.

Пример 7. Труп мужчины Б., 82 лет. Диагноз – черепно-мозговая травма. Постмортальный период 2 суток. Обстоятельства дела – автотравма.

Содержание глюкозы в сыворотке крови из бедренной вены – 1,2 ммоль/л, в сыворотке крови из синусов ТМО – 0,7 ммоль/л.

Содержание лактата соответственно – 35,9 и 26,9 ммоль/л.

Вычисление суммарного содержания глюкозы и лактата в сыворотке крови:

$$\text{Бедренная вена} - 1,2 + (35,9 / 2) = 19,2 \text{ ммоль/л}$$

$$\text{Синус ТМО} - 0,7 + (26,9 / 2) = 14,2 \text{ ммоль/л}$$

$$\text{Разница суммарной величины: } 19,2 - 14,2 = 5,0 \text{ ммоль/л}$$

Содержание глюкозы в цельной крови из бедренной вены – 35,4 ммоль/л, в цельной крови из синусов ТМО – 11,5 ммоль/л.

Содержание лактата соответственно – 59,3 и 53,5 ммоль/л.

Вычисление суммарного содержания глюкозы и лактата в цельной крови:

$$\text{Бедренная вена} - 1,6 + (36,0 / 2) = 19,6 \text{ ммоль/л}$$

$$\text{Синус ТМО} - 0,5 + (25,0 / 2) = 13,0 \text{ ммоль/л}$$

$$\text{Разница суммарной величины: } 19,6 - 13,0 = 6,6 \text{ ммоль/л}$$

В данном примере параметр «Дельта» при исследовании сыворотки сыворотки крови на границе «нормального» показателя, вместе с тем в цельной крови он явно превышен, что свидетельствует об остром нарушении мозгового кровообращения, явившегося следствием ЧМТ. Исследование указанных параметров в цельной крови более достоверно, так как соотношение метаболитов углеводного обмена между жидкой фазой и форменными элементами крови сильно изменяется в течение постмортального периода.

Пример 7. Труп женщины Н., 45 лет. Диагноз – механическая асфиксия в результате сдавления органов шеи петлей. Морфологические признаки странгуляции выражены очень слабо. Постмортальный период – 3 дня. Обстоятельства дела – удушение петлей.

Глюкоза в крови из бедренной вены и в крови из синусов ТМО не определяется.

Содержание лактата соответственно – 42,0 и 3,7 ммоль/л.

Вычисление суммарного содержания глюкозы и лактата в цельной крови:

$$\text{Бедренная вена} - 0,0 + (42,0 / 2) = 21,0 \text{ ммоль/л}$$

$$\text{Синус ТМО} - 0,0 + (3,7 / 2) = 1,9 \text{ ммоль/л}$$

$$\text{Разница суммарной величины: } 21,0 - 1,9 = 19,1 \text{ ммоль/л}$$

В данном примере параметр «Дельта» резко выражен, что свидетельствует об остром нарушении мозгового кровообращения, явившегося следствием

механической асфиксии в результате сдавления органов шеи мягкой петлей, что помогло объективизировать выводы эксперта-танатолога в насильственной смерти женщины.

Таким образом, постмортальная диагностика острого нарушения мозгового кровообращения возможна при исследовании параметра «Дельта», который, по сути, является параметром острой гипоксии головного мозга.

При остром нарушении мозгового кровообращения отмечается достоверно повышенная разница в суммарном содержании глюкозы и лактата в пересчете на глюкозу между кровью из бедренной вены и кровью из синусов ТМО, отличное от разницы суммарного содержания указанных метаболитов углеводного обмена из указанных отделов у трупов без нарушения мозгового кровообращения ($p < 0,0001$). При этом достоверность исследования (ценность теста) сохраняется в течение длительного постмортального периода – до двух недель.

Разница в суммарном содержании глюкозы и лактата в пересчете на глюкозу между кровью из бедренной вены и кровью из синусов ТМО, превышающая 5,0 ммоль/л свидетельствует об остром нарушении мозгового кровообращения. По результатам исследования получен патент на изобретение № 2449284 «Способ постмортальной диагностики острого нарушения мозгового кровообращения».

3.3 Содержание лактата крови при гипогликемической коме

Определение количественного содержания лактата крови проведено от 177 трупов больных с установленным при жизни СД и от 132 трупов, не имевших в анамнезе СД. В результате гипогликемической комы скончалось 12 больных СД и 5 лиц, не страдавших при жизни данным заболеванием. Распределение по нозологическим формам танатогенеза представлены в таблице 6 и на рисунке 4.

Содержание лактата крови в постмортальном периоде существенно выше, чем у живых людей. Резкое повышение лактата крови в постмортальном периоде связано с особенностями течения агонального периода [5].

Таблица 6 – Содержание лактата крови в зависимости от причины смерти

Причина смерти	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 + СД	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 + СД	27	43,0 ± 2,6	21,4 – 62,5	> 0,2
Гиперосмолярная кома СД	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 + СД	12	11,5 ± 1,1	5,5 – 17,0	< 0,001
Гипогликемическая кома	5	10,0 ± 2,2	2,1 – 14,7	< 0,001

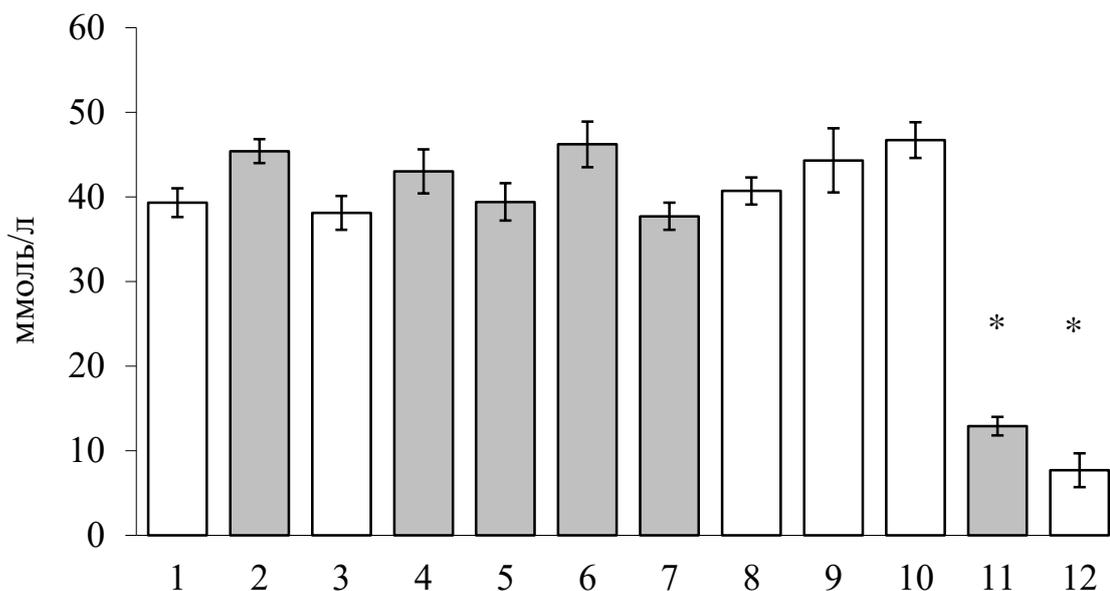


Рисунок 4 – Содержание лактата крови в зависимости от причины смерти

Цифры по оси абсцисс: 1 – острый инфаркт миокарда, 2 – острый инфаркт миокарда + СД, 3 – эндогенная интоксикация, 4 – эндогенная интоксикация + СД, 5 – гиперосмолярная кома, 6 – прекоматозные состояния СД, 7 – диабетический кетоацидоз, 8 – механические травмы, 9 – острые отравления, 10 – механическая асфиксия, 11 – гипогликемическая кома + СД, 12 – гипогликемическая кома. По оси ординат: содержание лактата в ммоль/л. Темные столбики – больные сахарным диабетом, светлые – без сахарного диабета. * – $p < 0,05$ по отношению к группе лиц с острым инфарктом миокарда.

Содержание лактата оказалось практически одинаковым при разных вариантах танатогенеза как у больных СД, так и не имевших при жизни данного заболевания. Только у лиц, скончавшихся в результате гипогликемической комы, содержание лактата крови было снижено в 3 – 4 раза (рисунок 4, таблица 6). Резкое снижение содержания лактата крови обусловлено недостатком глюкозы в организме.

Примеры конкретного выполнения.

Пример 1. Труп мужчины М., 42 лет. Диагноз – алкогольная интоксикация. Гипогликемическая кома. Скончался через несколько часов после поступления в стационар. Постмортальный период 1 сутки.

Содержание глюкозы в крови – 0,0 ммоль/л, лактата в крови – 15,7 ммоль/л.

В данном примере отсутствие глюкозы в крови при коротком постмортальном периоде и содержание лактата в крови менее 16 ммоль/л свидетельствуют о гипогликемической коме.

Пример 2. Труп мужчины Б., 49 лет. Диагноз – сахарный диабет. Гипогликемическая кома. Скончался дома. Постмортальный период 5 суток.

Содержание в крови глюкозы – 0,0 ммоль/л, лактата – 11,4 ммоль/л, ГНВ – 7,1 мкмоль фр / г Нв.

В данном примере отсутствие глюкозы в крови связано с длительным постмортальным периодом. Содержание лактата в крови ниже 16 ммоль/л свидетельствует о гипогликемической коме.

Пример 3. Труп женщины Д., 32 лет. Диагноз – сахарный диабет. Гипогликемическая кома. Скончалась на остановке общественного транспорта. Постмортальный период 1 сутки.

Содержание в крови глюкозы – 0,0 ммоль/л, лактата – 5,6 ммоль/л, ГНВ – 12,1 мкмоль фр / г Нв.

В данном примере отсутствие глюкозы и резко выраженное снижение содержания лактата крови (ниже 16 ммоль/л) подтверждает непосредственную причину смерти в результате гипогликемической комы.

Пример 4. Труп женщины К., 67 лет. Диагноз – алкогольная кардиомиопатия. Скончалась дома после длительного употребления алкоголя. Постмортальный период 2 суток.

Содержание в крови этанола 0,3 ‰, глюкозы – 0,0 ммоль/л, лактата – 2,1 ммоль/л, ГНВ – 6,1 мкмоль фр / г Нв.

В данном примере содержание ГНВ в пределах нормальных величин, что исключает наличие заболевания СД. Отсутствие глюкозы и крайне низкое содержание лактата в крови подтверждает наличие гипогликемической комы.

Пример 5. Труп женщины Е., 49 лет. Диагноз – острая почечно-печеночная недостаточность. Нефрит на фоне цирроза печени. Доставлена в стационар после длительного употребления алкоголя. Смерть через трое суток. Постмортальный период составил 4 суток.

Содержание глюкозы в крови – 0,0 ммоль/л, лактата в крови – 50,0 ммоль/л.

В данном примере отсутствие глюкозы в крови связано с длительным постмортальным периодом. Содержание лактата крови высокое, что исключает наличие гипогликемической комы в антемортальном периоде.

Пример 6. Труп мужчины Н., 20 лет. Диагноз – сахарный диабет. Гипергликемическая кома. Ятрогенная патология. Скончался в машине «скорой помощи» после внутривенного вливания раствора глюкозы.

Содержание глюкозы в крови – 31,3 ммоль/л, лактата в крови – 78,6 ммоль/л. ГНВ – 11,4 мкмоль фр / г Нв.

В данном примере содержание ГНВ повышено, что подтверждает наличие при жизни у пострадавшего СД (субкомпенсированного). Содержание глюкозы и лактата в крови резко повышено и свидетельствует о гиперосмолярной коме, таким образом, гипогликемическая кома исключена.

Пример 7. Труп женщины З., 43 лет. Диагноз – острый инфаркт миокарда. Ишемическая болезнь сердца. При жизни страдала сахарным диабетом. Поступила в стационар в состоянии гипогликемии. Проведены реанимационные мероприятия (в том числе и в/в введение глюкозы). Скончалась через 3 часа после поступления в стационар. Длительность постмортального периода 2 суток.

Содержание глюкозы в крови – 3,8 ммоль/л, лактата в крови – 45,8 ммоль/л.

В данном примере содержание глюкозы в крови в пределах обычных концентраций для больных сахарным диабетом (с учетом постмортального периода) и высокое содержание лактата в крови исключают танатогенез в результате гипогликемической комы.

Таким образом, исследуемый параметр (содержание лактата в крови из периферических вен) сохраняет свою значимость в течение длительного постмортального периода. При гипогликемической коме отмечается достоверно пониженное содержание лактата крови, отличное от содержания лактата крови у трупов с другими причинами смерти, как страдавших при жизни СД ($p < 0,001$) так и не имевших в анамнезе данного заболевания ($p < 0,001$).

Содержание лактата в цельной крови из бедренной вены менее 16 ммоль/л характерно для гипогликемической комы. По результатам исследования получен патент на изобретение № 2261440 «Способ диагностики гипогликемической комы в постмортальном периоде».

Результаты данной главы представлены в следующих публикациях:

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

3. 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.

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

5. 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. – № 3. – С. 150–153.

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

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

8. 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. – № 4. – С. 58–59.

9. Акимов, П.А. Биохимические исследования при механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей / П.А. Акимов // Научная сессия Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера: Сборник науч. работ проф.-преподават. состава. – Пермь, 2015. – С. 3–6.

10. 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. – № 9. – С. 64–65.

11. 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.

12. 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>

Глава четвертая. ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА СОДЕРЖАНИЕ ГЛИКОГЕНА В ТКАНЯХ

4.1 Содержание гликогена в тканях крыс при острой алкогольной интоксикации

Изучено содержание гликогена в печени и скелетных мышцах при остром отравлении этиловым спиртом в эксперименте на крысах. Объектами исследования явились кровь, ткани печени и скелетных мышц 39 крыс.

В крови крыс, которым был введен алкоголь, содержание этанола через 1 час составило $10,0 \pm 1,3$ ‰ (промилле). Через 24 часа содержание этанола составило $0,3 \pm 0,1$ ‰ (рисунок 5).

При остром отравлении этанолом содержание гликогена в печени крыс через сутки после введения этилового спирта остается сниженным почти в 2 раза (рисунок 5, таблица 7). Содержание гликогена в скелетных мышцах крыс после введения этанола не отличается от контрольной группы (рисунок 5, таблица 7).

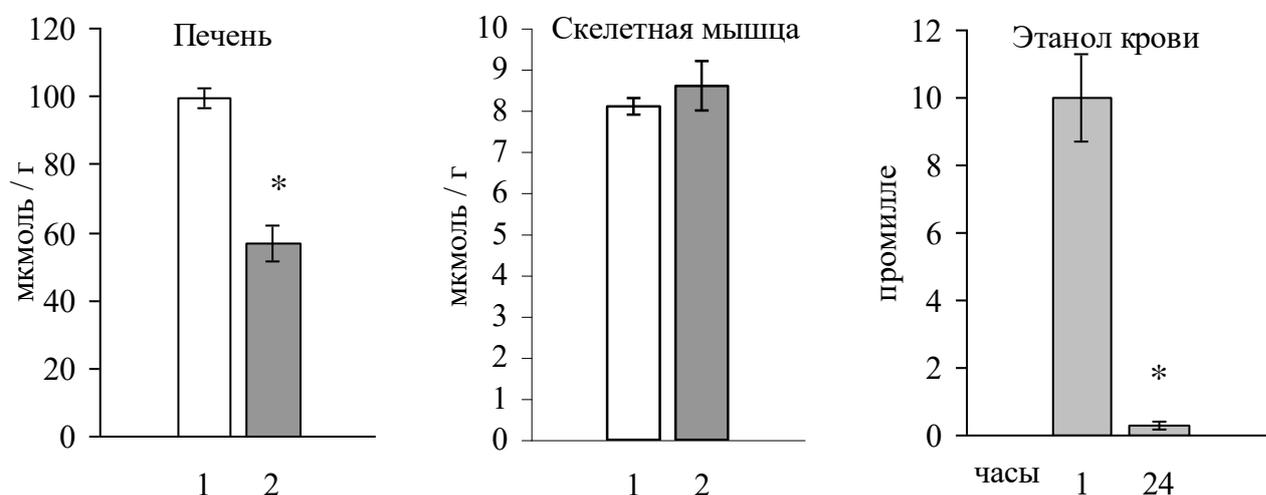


Рисунок 5 – Содержание гликогена в печени и скелетных мышцах и содержание этанола в крови крыс при остром отравлении этанолом

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

Таблица 7 – Содержание гликогена в печени и скелетных мышцах крыс при остром отравлении этанолом

Группа	n	M ± m (мкмоль/г)	min – Max (мкмоль/г)	p
Печень				
Контроль	15	99,4 ± 3,1	82,8 – 133,3	---
Отравление этанолом	24	56,8 ± 5,1	15,1 – 109,2	< 0,001
Скелетная мышца				
Контроль	15	8,1 ± 0,2	2,9 – 14,1	
Отравление этанолом	24	8,6 ± 0,6	2,2 – 16,6	> 0,5

Таким образом, при остром отравлении этанолом в печени наблюдается достоверное снижение содержания гликогена, сохраняющееся через 24 часа после употребления этилового спирта.

Полученные результаты могут быть использованы как дополнительный параметр для дифференциальной диагностики употребления больших доз этанола за сутки до смерти при наличии «следовых» концентраций этанола в крови, либо при его отсутствии.

4.2 Влияние острой алкогольной интоксикации на содержание гликогена в тканях людей

Исследован секционный материал от 33 человек, скончавшихся в результате острого отравления этиловым алкоголем (содержание этанола в крови более 4‰), 32 лиц, умерших от ОИМ без наличия алкоголя в организме и 40 человек с ОИМ на фоне употребления алкоголя ($2,2 \pm 0,8$ ‰). Контрольную группу составили 11 лиц, скончавшихся практически мгновенно от механических травм, не совместимых с жизнью, без наличия этанола в организме.

Наибольшее содержание гликогена в печени оказалось в контрольной группе, на втором месте в группе лиц, скончавшихся от ОИМ без наличия этанола в организме (таблица 8, рисунок 6). Достоверное снижение гликогена в печени установлено во всех группах по сравнению с контролем ($p < 0,001$). При остром

отравлении алкоголем и при ОИМ в состоянии алкогольного опьянения содержание гликогена в печени также оказалось достоверно снижено по сравнению с группой людей, скончавшихся от ОИМ, без наличия этанола в организме ($p < 0,001$).

Таблица 8 – Содержание гликогена в тканях при алкогольной интоксикации

---	Печень (мкмоль/г)	Скелетная мышца (мкмоль/г)	Миокард (мкмоль/г)
Контроль			
M ± m	160,0 ± 12,9	21,0 ± 2,0	8,1 ± 1,5
min - Max	79,0 – 235,1	10,8 – 30,6	0,0 – 14,7
Отравление алкоголем			
M ± m	47,4 ± 6,3 *	19,0 ± 1,6	8,6 ± 1,9
min - Max	0,0 – 151,7	6,8 – 49,0	0,0 – 42,9
p	< 0,001	> 0,2	> 0,5
Острый инфаркт миокарда на фоне алкогольной интоксикации			
M ± m	62,9 ± 5,4 *	20,5 ± 1,6	12,0 ± 1,8
min - Max	12,4 – 150,0	7,7 – 47,2	0,0 – 42,0
p	< 0,001	> 0,5	> 0,1
Острый инфаркт миокарда			
M ± m	99,7 ± 7,6	21,9 ± 1,6	10,6 ± 2,0
min - Max	35,9 – 198,3	7,2 – 46,5	0,0 – 44,8
p	< 0,001	> 0,5	> 0,2
Примечание – * $p < 0,001$ по сравнению с группой лиц с острым инфарктом миокарда			

В скелетной и сердечной мышцах достоверных изменений в содержании гликогена между исследованными группами не установлено (таблица 8, рисунок 6, рисунок 8). Вместе с тем, в каждой исследованной группе наблюдался широкий диапазон исследуемых величин.

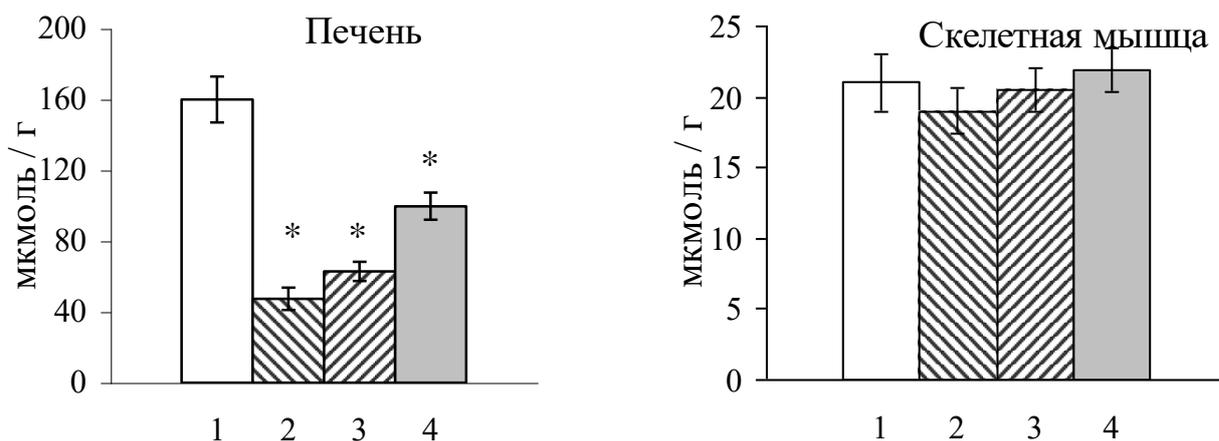


Рисунок 6 – Содержание гликогена в печени и скелетных мышцах при остром отравлении этанолом

Цифры по оси абсцисс: 1 – контрольная группа, 2 – отравление этанолом, 3 – инфаркт миокарда + этанол, 4 – инфаркт миокарда. По оси ординат: содержание гликогена в мкмоль/г. * – $p < 0,05$ по отношению к контролю.

При изучении содержания лактата в тканях достоверных различий во всех исследованных группах не установлено ($p > 0,5$) и также наблюдался широкий диапазон исследуемых величин. Данные приведены в таблице 9 и показаны на рисунке 7, и рисунке 8.

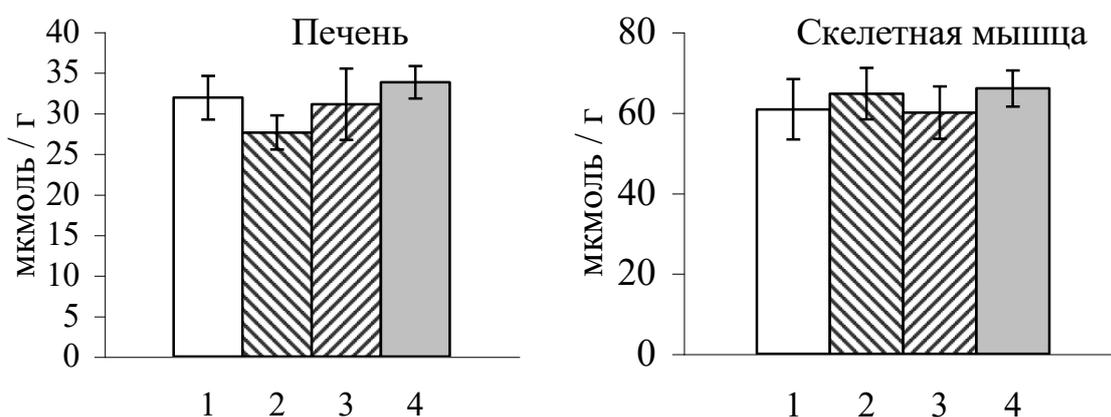


Рисунок 7 – Содержание лактата в печени и скелетных мышцах при остром отравлении этанолом

Цифры по оси абсцисс: 1 – контрольная группа, 2 – отравление этанолом, 3 – инфаркт миокарда + этанол, 4 – инфаркт миокарда. По оси ординат: содержание лактата в мкмоль/г.

Таблица 9 – Содержание лактата в тканях при алкогольной интоксикации

---	Печень (мкмоль/г)	Скелетная мышца (мкмоль/г)	Миокард (мкмоль/г)
Контроль			
M ± m	31,9 ± 2,7	60,8 ± 7,5	51,2 ± 8,9
min - Max	18,4 – 44,9	34,8 – 83,9	10,3 – 92,6
Отравление алкоголем			
M ± m	27,6 ± 2,1 *	64,7 ± 6,4 ***	40,3 ± 6,1 **
min - Max	13,7 – 39,5	16,1 – 101,8	6,3 – 89,8
Инфаркт миокарда на фоне алкогольной интоксикации			
M ± m	31,1 ± 4,4 ***	60,0 ± 6,5 ***	41,2 ± 3,6 **
min - Max	15,2 – 81,7	27,3 – 110,1	19,9 – 62,2
Инфаркт миокарда			
M ± m	33,8 ± 2,0 ***	66,0 ± 4,5 ***	56,8 ± 5,8 ***
min - Max	17,0 – 46,6	34,8 – 105,2	8,2 – 111,8
Примечание – *** – p > 0,5; ** – p > 0,2; * – p > 0,1 по сравнению с контролем			

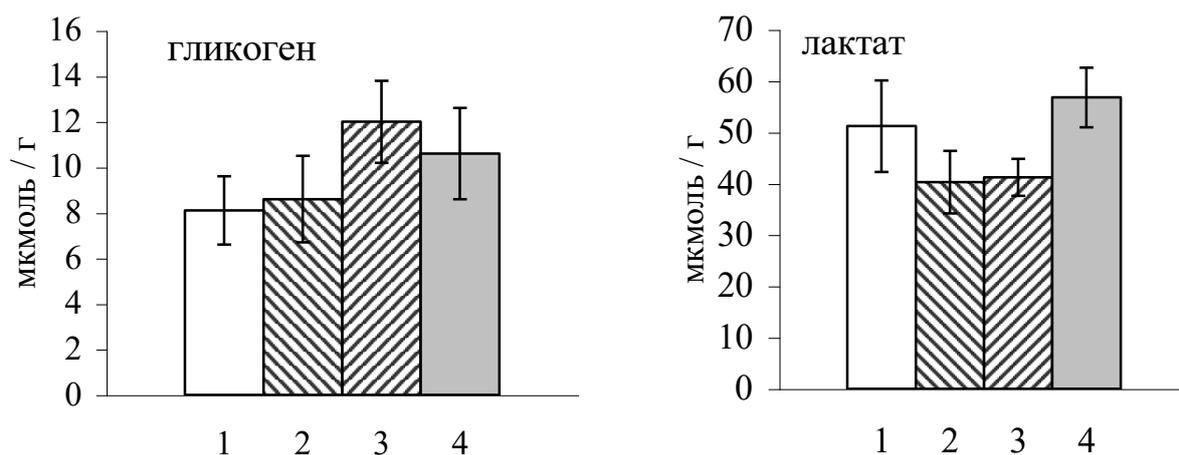


Рисунок 8 – Содержание гликогена и лактата в миокарде при остром отравлении этанолом

Цифры по оси абсцисс: 1 – контрольная группа, 2 – отравление этанолом, 3 – инфаркт миокарда + этанол, 4 – инфаркт миокарда. По оси ординат: содержание гликогена и лактата в мкмоль/г.

Таким образом, содержание гликогена в печени достоверно снижается как при остром отравлении этанолом, так и при инфаркте миокарда в состоянии алкогольного опьянения. Отсутствие различий в содержании гликогена и лактата в миокарде указывает на единый механизм гликогенолиза как при сердечных заболеваниях (острой ишемии миокарда), так и острого отравления этанолом, сопровождающегося обострением алкогольной кардиомиопатии, приводящей к ишемии миокарда.

Результаты данной главы представлены в следующих публикациях:

1. 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.

2. 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. – 2013. – № 9. – С.118–118.

3. Акимов, П.А. Содержание метаболитов углеводного обмена в скелетной мышце / П.А. Акимов, Н.А. Терехина // Научная сессия Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера: Сборник науч. работ проф.-преподават. состава. – Пермь, 2014. – С. 3–4.

4. Терёхина, 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. – № 1. – С. 10–10.

Глава пятая. ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ТКАНЯХ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ГИПОТЕРМИИ

5.1 Содержание метаболитов углеводного обмена в тканях до и после фиксации в ацетоне

Согласно разработанному нами способу определения метаболитов углеводного обмена в биологических тканях [Патент № 2453849 RU] (Гл. 3, стр. 52–54) изучена степень гидратации исследуемых объектов путем сравнения массы сырой ткани и после фиксирования ее в ацетоне. Установлена высокая степень дегидратации тканей после фиксирования их в ацетоне и высокая степень вариабельности показателя для каждой ткани (таблица 10, рисунок 9). Наибольшее содержание воды установлено в миокарде.

Таблица 10 – Степень гидратации тканей

ткань	n	M ± m (%)	min – Max (%)	p	p ₁
Печень	71	67,3 ± 0,6	55,0 – 78,0	---	< 0,02
Скелетная мышца	74	69,6 ± 0,5	59,0 – 78,4	< 0,02	---
Миокард	69	71,0 ± 0,5	61,8 – 82,1	< 0,001	< 0,05

Примечание – p – по сравнению с печенью;
p₁ – по сравнению со скелетной мышцей

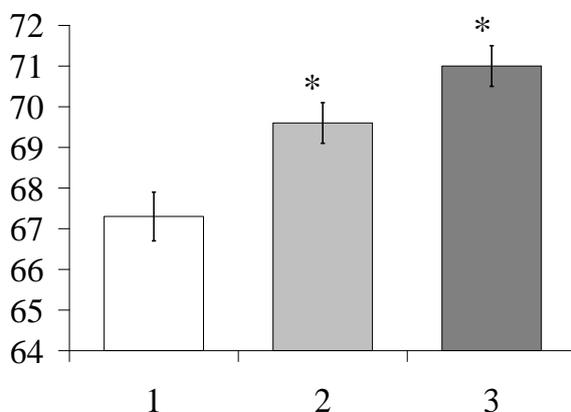


Рисунок 9 – Степень гидратации тканей

Цифры по оси абсцисс: 1 – печень, 2 – скелетная мышца, 3 – миокард. По оси ординат: % гидратации. * – p < 0,05 по отношению к печени.

Изучено содержание гликогена, глюкозы и лактата в сырой ткани и после фиксирования в ацетоне. 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.

Проведено сравнение суммарного содержания углеводов (гликогена и глюкозы) в сырой ткани с содержанием гликогена в фиксированной ткани и глюкозы в фиксаторе с учетом гидратации ткани (рисунок 10, таблица 11). Достоверных различий не установлено, как для суммарного содержания гликогена и глюкозы ($p > 0,5$), так и для лактата ($p > 0,5$). Ацетон хорошо обезвоживает ткани, что позволяет более объективно оценивать результат. При этом, количественные показатели увеличиваются в несколько раз. Кроме того, при проведении исследований кусочки тканей легко освобождаются от фиксатора.

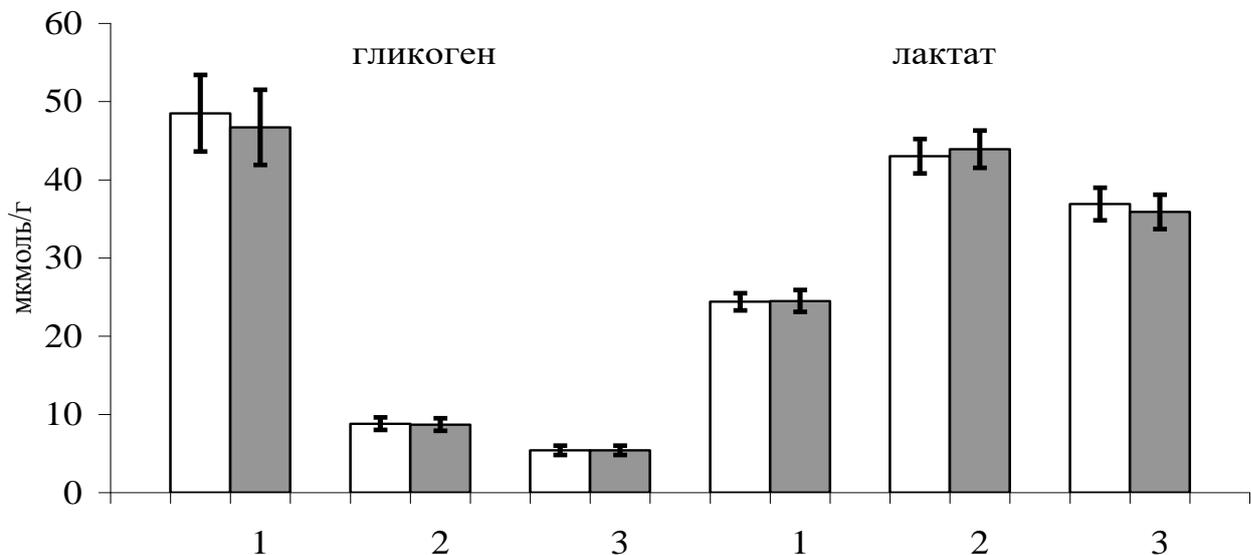


Рисунок 10 – Содержание метаболитов углеводного обмена в тканях до и после фиксации в ацетоне

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

Таблица 11 – Содержание метаболитов углеводного обмена в тканях до и после фиксации в ацетоне (в пересчете на сырую ткань)

Ткань	Сырая ткань	После фиксации	p	Ошибка
	M ± m (min – Max) (мкмоль/г)	M ± m (min – Max) (мкмоль/г)		M ± m (min – Max) (мкмоль/г)
Гликоген + глюкоза (n = 26)				
Печень	48,5 ± 4,9 (8,5 – 117,5)	46,7 ± 4,8 (7,1 – 103,1)	> 0,5	5,9 ± 0,9 (0,8 – 15,2)
Скелетная мышца	8,8 ± 0,8 (1,6 – 17,3)	8,7 ± 0,8 (2,1 – 18,7)	> 0,5	1,3 ± 0,2 (0,1 – 3,2)
Миокард	5,4 ± 0,6 (1,9 – 14,9)	5,4 ± 0,6 (1,3 – 15,0)	> 0,5	1,0 ± 0,2 (0,1 – 3,8)
Лактат (n = 26)				
Печень	24,4 ± 1,1 (16,1 – 43,5)	24,5 ± 1,4 (13,4 – 45,6)	> 0,5	3,0 ± 0,3 (0,2 – 6,6)
Скелетная мышца	43,0 ± 2,2 (21,5 – 72,9)	43,9 ± 2,4 (17,6 – 70,2)	> 0,5	3,3 ± 0,5 (0,1 – 9,5)
Миокард	36,2 ± 2,1 (16,8 – 57,6)	35,9 ± 2,2 (14,8 – 56,8)	> 0,5	4,0 ± 0,4 (1,1 – 7,3)

Коэффициент корреляции по суммарному содержанию углеводов (гликогена и глюкозы) и лактата между сырой тканью, и после фиксирования в ацетоне составил, соответственно, в печени $r = 0,956$ и $r = 0,860$, в скелетной мышце $r = 0,911$ и $r = 0,946$, в миокарде $r = 0,901$ и $r = 0,917$ (рисунки 11, 12, 13).

Таким образом, предложенный способ определения метаболитов углеводного обмена в тканях позволяет проводить измерение ряда параметров в одном объекте биологического материала. Фиксирование тканей перед исследованием способствует более достоверному получению результатов, что связано с уменьшением влияния гидратации в сырой ткани и возможности проведения исследования в более поздние сроки после взятия объектов.

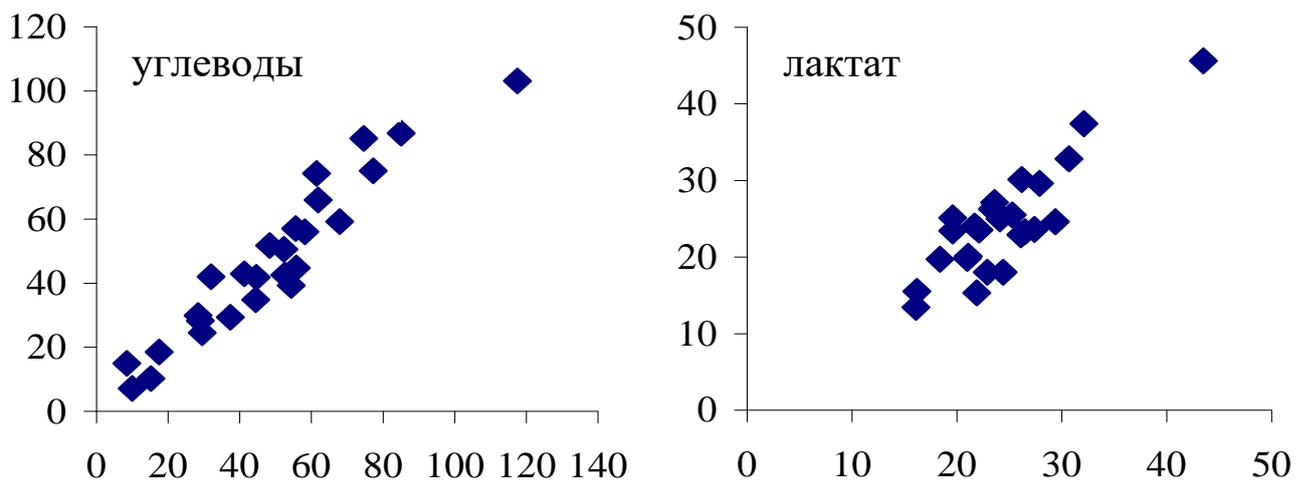


Рисунок 11 – Соотношение содержания суммарного содержания углеводов и лактата в печени до и после фиксации в ацетоне

По оси абсцисс: суммарное содержание метаболитов в сырой ткани в мкмоль/г. По оси ординат: содержание метаболитов в ткани после фиксации в ацетоне (пересчет на сырую ткань) в мкмоль/г.

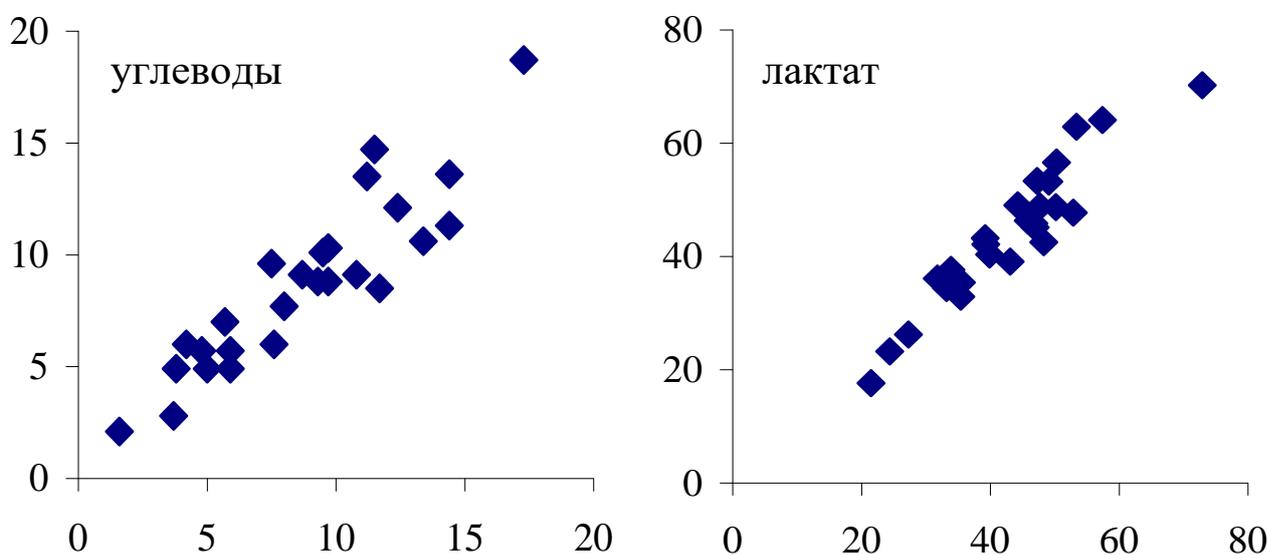


Рисунок 12 – Соотношение содержания суммарного содержания углеводов и лактата в скелетной мышце до и после фиксации в ацетоне

По оси абсцисс: суммарное содержание метаболитов в сырой ткани в мкмоль/г. По оси ординат: содержание метаболитов в ткани после фиксации в ацетоне (пересчет на сырую ткань) в мкмоль/г.

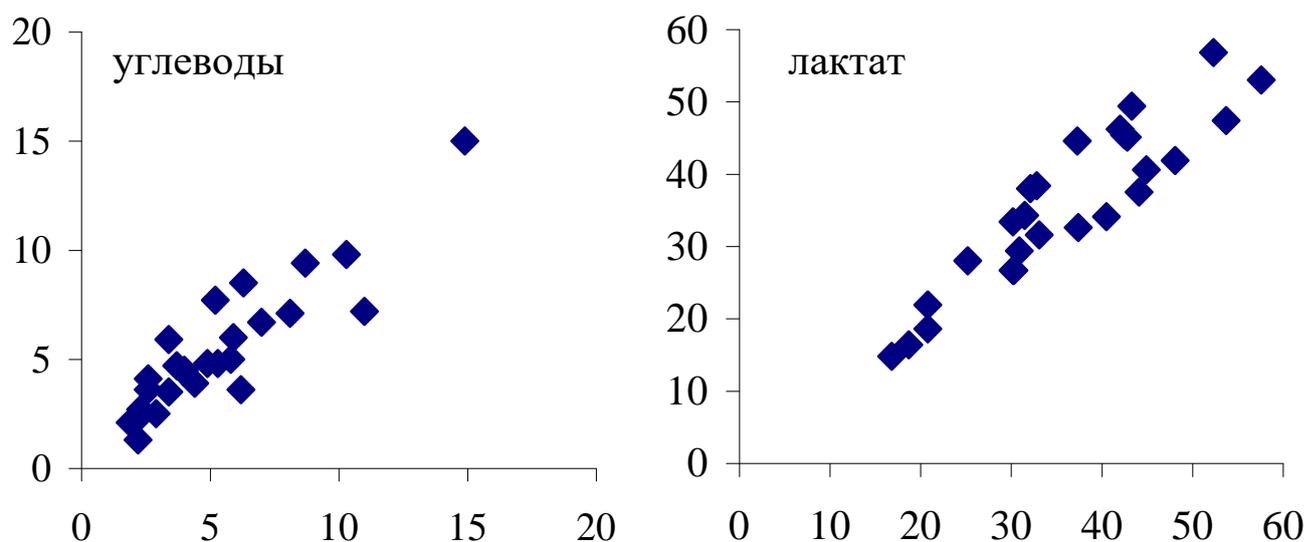


Рисунок 13 – Соотношение содержания суммарного содержания углеводов и лактата в миокарде до и после фиксации в ацетоне

По оси абсцисс: суммарное содержание метаболитов в сырой ткани в мкмоль/г. По оси ординат: содержание метаболитов в ткани после фиксации в ацетоне (пересчет на сырую ткань) в мкмоль/г.

Проведено сравнительное исследование содержания метаболитов в тканях и межтканевой жидкости. Содержание гликогена в ткани скелетной мышцы оказалось достоверно выше ($p < 0,001$), чем содержание глюкозы в межтканевой жидкости (таблица 12, рисунок 14). При этом соотношение гликогена в тканях к глюкозе в межтканевой жидкости составило $2,27 \pm 0,33$ (0,96 – 5,20) раз. Достоверных изменений соотношения гликогена к глюкозе в печени и миокарде не установлено. Коэффициент соотношения в печени составил $1,26 \pm 0,63$ (0,63 – 3,49) раз, в миокарде – $1,14 \pm 0,19$ (0,44 – 6,00) раз. Во всех тканях отмечен широкий диапазон исследуемых величин.

При исследовании содержания лактата между тканью и межтканевой жидкостью отмечены противоположные изменения - достоверной разницы для скелетной мышцы не установлено ($p > 0,05$), вместе с тем достоверное увеличение содержания лактата в межтканевой жидкости отмечено в печени и, особенно, в миокарде (таблица 12, рисунок 14). Соотношение ткань / межтканевая жидкость в миокарде – $0,59 \pm 0,04$ (0,29 – 1,15), в печени – $0,81 \pm 0,06$ (0,28 – 1,74).

Таблица 12 – Соотношение метаболитов углеводного обмена между тканью и межтканевой жидкостью

Ткань	Фиксированная ткань		Межтканевая жидкость		p
	M ± m (мкмоль/г)	min – Max (мкмоль/г)	M ± m (мкмоль/г)	min – Max (мкмоль/г)	
Гликоген			Глюкоза		
Печень	62,1 ± 6,9	10,9 – 159,7	52,3 ± 5,5	11,9 – 121,7	> 0,02
Скелетная мышца	18,2 ± 1,5	8,5 – 37,4	10,1 ± 1,2	3,0 – 18,9	< 0,001
Миокард	6,9 ± 0,7	1,5 – 14,2	7,5 ± 0,9	0,6 – 20,3	> 0,05
Лактат					
Печень	22,6 ± 1,5	6,6 – 41,1	29,2 ± 1,6	12,3 – 42,9	< 0,01
Скелетная мышца	63,2 ± 4,9	21,1 – 108,3	81,4 ± 9,2	22,9 – 168,3	> 0,05
Миокард	43,4 ± 3,9	14,9 – 111,8	74,0 ± 4,6	33,3 – 130,7	< 0,001

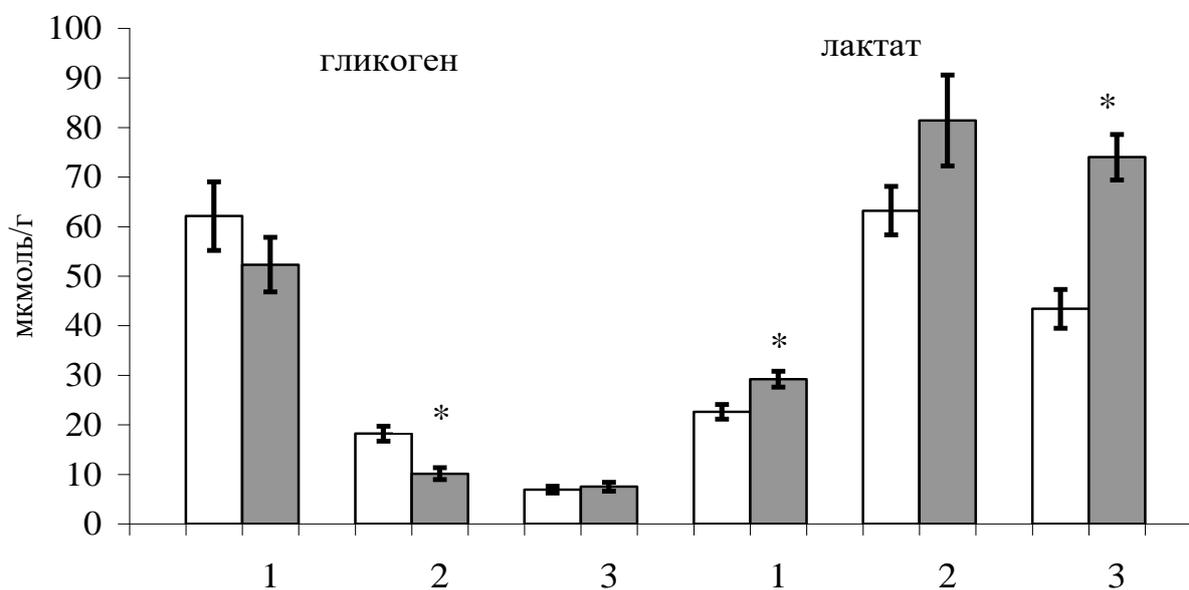


Рисунок 14 – Соотношение метаболитов углеводного обмена между тканью и межтканевой жидкостью

Цифры по оси абсцисс: 1 – печень, 2 – скелетная мышца, 3 – миокард. По оси ординат: содержание метаболитов углеводного обмена в мкмоль/г. Белые столбики – ткань, темные столбики – межтканевая жидкость. * – $p < 0,05$ по отношению к ткани.

5.2 Содержание углеводов в тканях организма человека при черепно-мозговой травме в условиях низких температур окружающей среды

Проведено исследование секционного материала от 111 трупов людей, получивших ЧМТ при дорожно-транспортных происшествиях. Все пострадавшие скончались в условиях низких температур окружающей среды. Группу контроля составили 16 человек, скончавшихся от ОИМ. Две группы сравнения, с общим переохлаждением организма, составили 25 и 30 человек. Первую группу сравнения составили лица, у которых гликоген во всех трех объектах не определялся, вторую – со значительным снижением гликогена в тканях.

Содержание гликогена в тканях при ЧМТ варьировало в широком диапазоне. В связи с этим все случаи наблюдений были разделены на четыре группы по содержанию гликогена в скелетной мышце (таблица 13, рисунок 15).

Первую группу составили 7 (6,3%) пострадавших с нормальным содержанием гликогена. Во вторую группу вошли лица с умеренным снижением гликогена – 20 (18,0%) пострадавших. Третью группу, со значительным снижением гликогена, - 31 (27,9%) пострадавший. Четвертую группу составили лица, у которых гликоген во всех тканях не определялся (16) или определялся в «следовых» количествах (37), что характерно для общего переохлаждения организма, всего 53 (47,7%) пострадавших.

В каждой анализируемой группе наблюдался широкий диапазон данных по содержанию гликогена в печени, что зависит от многих причин, в частности от постпрондиального периода, первоначального исходного уровня и наличия алкоголя в организме. Наибольшее содержание гликогена в печени установлено в первой группе наблюдений, не отличающееся от контрольной группы ($p > 0,5$). Содержание гликогена у лиц второй и третьей групп оказалось одинаковым, и достоверно не отличалось от контроля. Снижение содержания гликогена как в печени, так и в скелетной мышце связано с травматическим шоком, что свидетельствует о периоде переживаемости после получения травмы.

Таблица 13 – 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	< 0,05
3	31	5,5 ± 1,1	0,0 – 16,1	> 0,5	< 0,05
4	53	2,3 ± 0,6	0,0 – 14,1	> 0,1	> 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	> 0,1	---
Примечание – p – по сравнению с контролем					
p ₁ – по сравнению с группой С2					

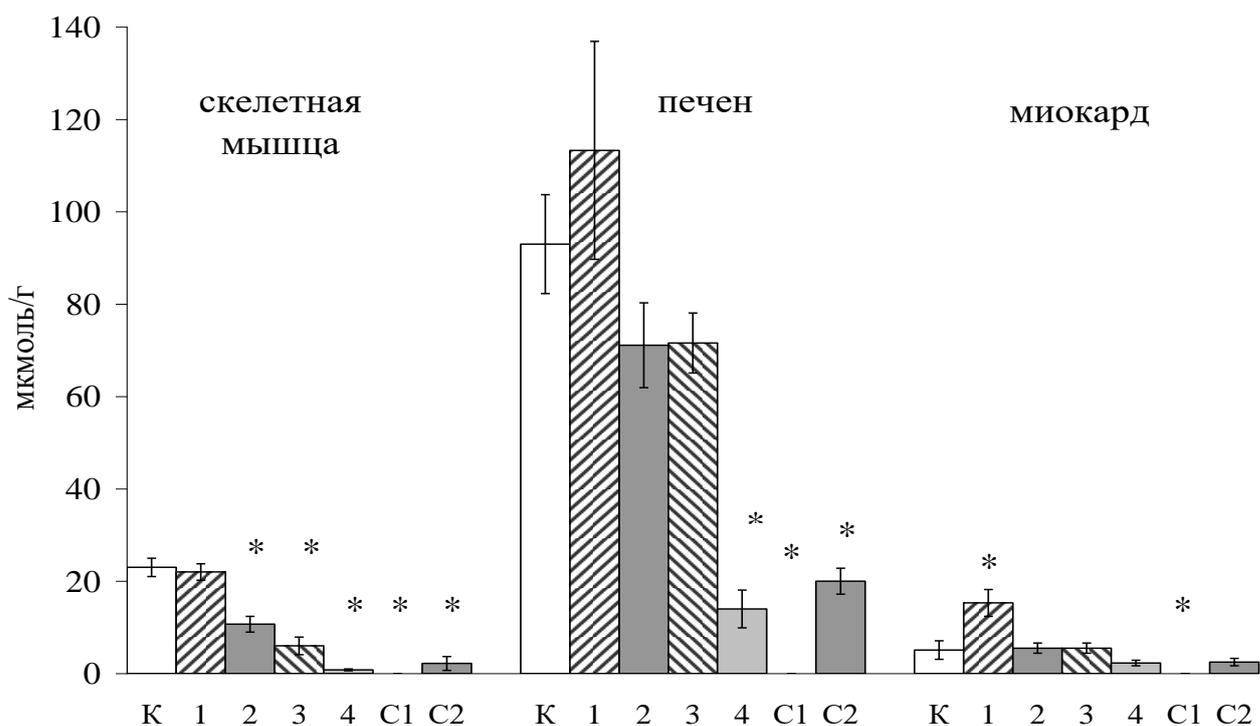


Рисунок 15 – Содержание гликогена в тканях при черепно-мозговой травме

По оси абсцисс: К – контроль, 1 – 4 – группы наблюдений, C1 – C2 – группы сравнения. По оси ординат содержание гликогена в мкмоль/г. * – $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Гликоген не является основным энергетическим субстратом для миокарда. Наибольшее содержание гликогена в миокарде отмечено только в первой группе наблюдений ($p < 0,01$) при ЧМТ (мгновенная смерть). Во второй, третьей и четвертой группах при ЧМТ содержание гликогена не отличалось от контрольной группы, что свидетельствует о явлениях угасания сердечной деятельности в посттравматическом периоде. Во второй группе сравнения уровень гликогена не имел достоверных отличий от контроля и соответствовал показателям четвертой группы при ЧМТ.

При анализе содержания лактата в тканях установлены следующие изменения (рисунок 16, таблица 14). Наиболее информативным и достоверным для диагностики явилось содержание лактата в скелетной мышце, которое оказалось резко сниженным в четвертой группе ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. При этом, содержание лактата не отличалось от второй группы сравнения (общего переохлаждения организма). Содержание лактата в

скелетных мышцах первой и второй групп при ЧМТ не имело статистически значимых отличий от группы контроля. В третьей группе содержание лактата также оказалось достоверно снижено ($p < 0,001$) по отношению к контрольной группе. При анализе содержания лактата в скелетной мышце лиц этой группы 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.

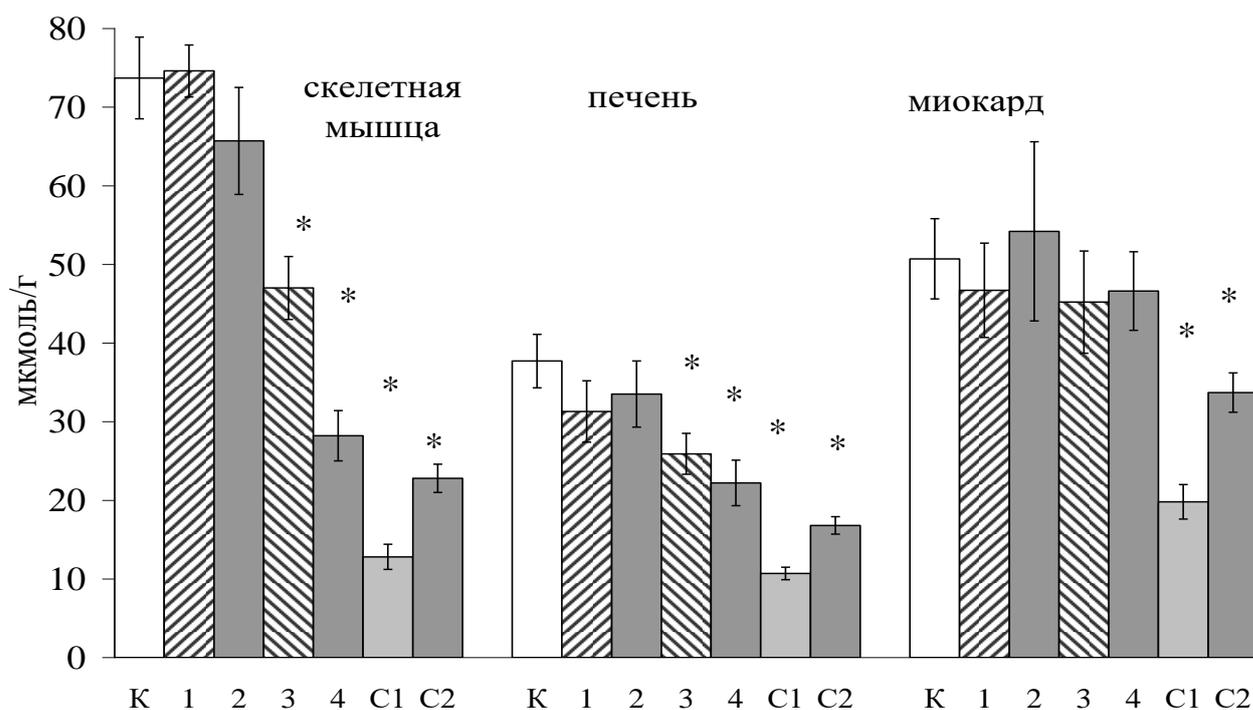


Рисунок 16 – Содержание лактата в тканях при черепно-мозговой травме

По оси абсцисс: К – контроль, 1 – 4 – группы наблюдений, C1 – C2 – группы сравнения. По оси ординат: содержание лактата в мкмоль/г. * – $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Полученные результаты рекомендуется использовать для уточнения танатогенеза при дифференциальной диагностике пострадавших в результате ЧМТ в условиях низких температур.

Таблица 14 – Содержание лактата в тканях при черепно-мозговой травме

Группа	n	M ± m (мкмоль/г)	min – Max (мкмоль/г)	p	p ₁
Скелетная мышца					
К	16	73,7 ± 5,2	42,7 – 110,1	---	< 0,001
1	6	74,6 ± 3,3	64,6 – 78,1	> 0,5	< 0,001
2	7	65,7 ± 6,8	41,0 – 107,0	> 0,2	< 0,001
3	31	47,0 ± 4,0	25,9 – 62,0	< 0,001	> 0,001
4	11	28,2 ± 3,2	10,5 – 40,1	< 0,001	> 0,2
С1	25	12,8 ± 1,6	3,1 – 27,0	< 0,001	< 0,001
С2	30	22,8 ± 1,8	3,0 – 40,7	< 0,001	---
Печень					
К	16	37,7 ± 3,4	23,6 – 81,7	---	< 0,001
1	6	31,3 ± 3,9	19,8 – 44,2	> 0,02	< 0,01
2	7	33,5 ± 4,2	16,7 – 42,6	> 0,05	< 0,001
3	31	25,9 ± 2,6	15,5 – 34,2	< 0,02	> 0,01
4	11	22,2 ± 2,9	11,5 – 35,6	< 0,01	> 0,05
С1	25	10,7 ± 0,8	4,4 – 17,9	< 0,001	< 0,001
С2	30	16,8 ± 1,1	6,6 – 29,4	< 0,001	---
Миокард					
К	16	50,7 ± 5,1	8,2 – 84,2	---	< 0,01
1	6	46,7 ± 6,0	25,7 – 67,9	> 0,5	> 0,05
2	7	54,2 ± 11,4	24,4 – 92,6	> 0,5	> 0,05
3	31	45,2 ± 6,5	23,7 – 73,3	> 0,2	> 0,1
4	11	46,8 ± 4,3	27,0 – 61,8	> 0,5	< 0,02
С1	25	19,8 ± 2,2	4,3 – 51,2	< 0,001	< 0,001
С2	30	33,7 ± 2,5	6,2 – 75,0	< 0,01	---
Примечание – p – по сравнению с контролем p ₁ – по сравнению группой С2					

Таким образом, при диагностике необходимо учитывать не только содержание гликогена в тканях, но и содержание лактата. Содержание этих показателей резко снижается при смертельной гипотермии. Развитие танатогенеза в результате получения ЧМТ в условиях низких температур окружающей среды более чем в половине случаев связано с общим переохлаждением организма.

Примеры конкретного выполнения.

Пример 1. Труп мужчины И., 46 лет. Диагноз – общее переохлаждение организма. Обнаружен в снегу с телесными повреждениями и закрытой черепно-мозговой травмой. Содержание алкоголя в крови 1,6‰, в моче – 1,5‰.

При исследовании биологического материала установлено: содержание гликогена в скелетной мышце – 3,7 мкмоль/г, в миокарде и печени гликоген не определяется. Содержание лактата, соответственно, в скелетной мышце – 34,3, в миокарде – 37,5, в печени – 13,4 мкмоль/г.

В данном примере содержание гликогена в скелетной мышце снижено до «следовых» концентраций, содержание лактата также резко снижено, что свидетельствует об общем переохлаждении организма, развившегося в посттравматическом периоде.

Пример 2. Труп мужчины Б., 73 лет. Диагноз – черепно-мозговая травма, травма шеи. Обстоятельства дела - автотравма. Алкоголь в крови и моче не обнаружен.

При исследовании биологического материала установлено: содержание гликогена в скелетной мышце – 6,7 мкмоль/г, в миокарде – 5,2 мкмоль/г, в печени – 102,4 мкмоль/г. Содержание лактата, соответственно, в скелетной мышце – 38,8, в миокарде – 33,2, в печени – 26,8 мкмоль/г.

В данном примере содержание гликогена умеренно снижено в скелетной мышце и миокарде, в печени - снижено незначительно. Вместе с тем содержание лактата в скелетной мышце резко снижено, что указывает на общее переохлаждение организма.

Пример 3. Труп мужчины П., 41 лет. Диагноз – сочетанная травма тела, черепно-мозговая травма. Обнаружен на дороге. Содержание алкоголя в крови 3,1‰, в моче – 4,9‰.

При исследовании биологического материала установлено: содержание гликогена в скелетной мышце – 21,2 мкмоль/г, в миокарде – 25,6 мкмоль/г, в печени – 32,2 мкмоль/г. Содержание лактата, соответственно, в скелетной мышце – 82,8, в миокарде – 58,5, в печени – 17,1 мкмоль/г.

В данном примере содержание гликогена в скелетной мышце и миокарде в пределах нормальных величин, в печени – со значительным снижением (обусловлено сильной степенью алкогольного опьянения). Содержание лактата в скелетной мышце в норме, что исключает общее переохлаждение организма.

5.3 Показатели углеводного обмена в тканях организма человека при утоплении в условиях низких температур

Исследование проведено на секционном материале 80 трупов людей, скончавшихся при утоплении в холодной воде. 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 (аналогично показателям при травмах). Первую группу составили 9 (11,3%) пострадавших с незначительным (до 2 раз) снижением гликогена. Во вторую группу вошли лица с умеренным снижением (до 4 раз) гликогена – 20 (25,0%) пострадавших. В третью группу – со значительным снижением гликогена – 18 (22,5%) пострадавших. Четвертую группу составили лица, у которых гликоген во всех тканях не определялся (23) или определялся в «следовых» количествах (10), что характерно для общего переохлаждения организма, всего 33 (41,2%) пострадавших (таблица 15, рисунок 17). Контрольную группу и группы сравнения составили случаи, описанные выше при ЧМТ в условиях действия на организм низких температур (глава 5.2, стр. 93). Снижение содержания гликогена, как в печени, так и в скелетной мышце связано с холодовым и эмоциональным шоком и свидетельствует о периоде борьбы организма за выживание.

В каждой группе наблюдался широкий диапазон данных в содержании гликогена в печени, что зависит от многих причин, в частности от постпрондиального периода и первоначального исходного уровня. Вместе с тем, достоверных различий не установлено соответственно между 1 – 2 и 3 – 4 группами ($p > 0,5$).

Таблица 15 – 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					

Снижение в содержании гликогена в печени отмечены у 3 и 4 групп 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 в исследуемых группах не установлено.

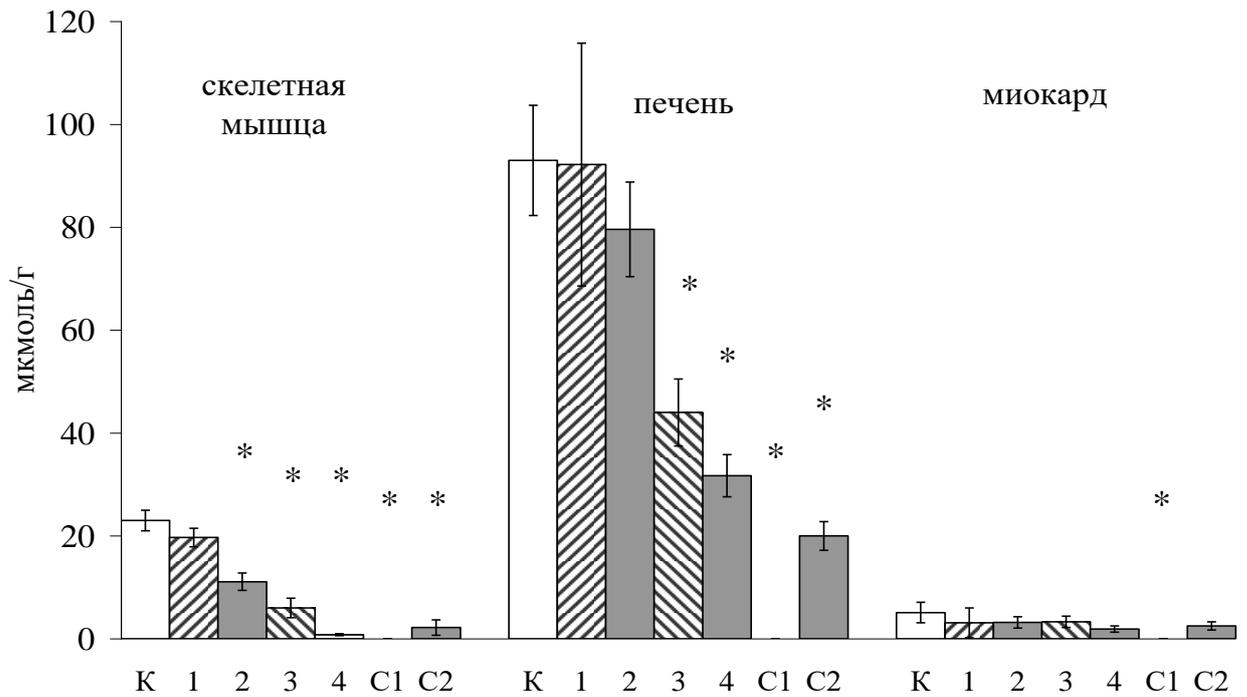


Рисунок 17 – Содержание гликогена в тканях при утоплении

По оси абсцисс: К – контроль, 1 – 4 – группы наблюдений, C1 – C2 – группы сравнения. По оси ординат: содержание гликогена в мкмоль/г. * – $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Аналогичные изменения установлены и по содержанию лактата в тканях для каждой группы наблюдений (таблица 16, рисунок 18). Содержание лактата в скелетной мышце оказалось резко сниженным в 4 группе наблюдений, как и при общем переохлаждении организма ($p < 0,001$). Достоверное снижение содержания лактата в скелетной мышце также наблюдалось и у лиц третьей группы ($p < 0,01$). Только в 2 случаях отмечено превышение показателя выше 41 мкмоль/г (верхняя граница у группы 4 и второй группы сравнения), что также указывает на переохлаждение организма. Содержание лактата в печени менее информативно. В миокарде достоверных изменений в содержании лактата не установлено ($p > 0,2$) в первой, второй и третьей исследуемых группах. Достоверное снижение показателя ($p < 0,01$) отмечено только в четвертой группе, равное первой группе сравнения при переохлаждении организма.

Таблица 16 – Содержание лактата в тканях при утоплении

Группа	n	M ± m (мкмоль/г)	min – Max (мкмоль/г)	p	p ₁
Скелетная мышца					
К	16	73,7 ± 5,2	42,7 – 110,1	---	< 0,001
1	5	71,9 ± 6,1	56,5 – 86,2	> 0,5	< 0,001
2	10	62,8 ± 6,0	21,4 – 85,6	> 0,1	< 0,001
3	6	40,3 ± 8,7	23,4 – 79,3	< 0,01	> 0,05
4	7	18,9 ± 6,3	5,3 – 38,4	< 0,001	> 0,5
С1	25	12,8 ± 1,6	3,1 – 27,0	< 0,001	< 0,001
С2	30	22,8 ± 1,8	3,0 – 40,7	< 0,001	---
Печень					
К	16	37,7 ± 3,4	23,6 – 81,7	---	< 0,001
1	5	28,6 ± 3,0	23,2 – 40,3	> 0,05	< 0,001
2	10	27,3 ± 2,2	18,7 – 40,8	< 0,02	< 0,001
3	6	21,9 ± 3,8	10,3 – 33,9	< 0,01	> 0,2
4	7	16,7 ± 2,9	10,1 – 26,3	< 0,001	> 0,5
С1	25	10,7 ± 0,8	4,4 – 17,9	< 0,001	< 0,001
С2	30	16,8 ± 1,1	6,6 – 29,4	< 0,001	---
Миокард					
К	16	50,7 ± 5,1	8,2 – 84,2	---	< 0,01
1	5	39,2 ± 11,7	13,1 – 70,3	> 0,5	> 0,2
2	10	39,6 ± 6,2	13,0 – 73,3	> 0,2	> 0,05
3	6	39,0 ± 9,8	13,2 – 80,9	> 0,2	> 0,1
4	7	19,8 ± 7,7	0,0 – 46,1	< 0,01	> 0,05
С1	25	19,8 ± 2,2	4,3 – 51,2	< 0,001	< 0,001
С2	30	33,7 ± 2,5	6,2 – 75,0	< 0,01	---
Примечание – p – по сравнению с контролем p ₁ – по сравнению с группой С2					

Таким образом, наиболее информативным и достоверным для дифференциальной диагностики установления танатогенеза при утоплении или черепно-мозговой травмы в условиях низких температур окружающей среды оказалось определение содержания гликогена и лактата в скелетной мышце. Выявлен новый метаболический маркер – снижение содержание лактата в

скелетной мышце менее 43 мкмоль/г – характерно для общего переохлаждения организма.

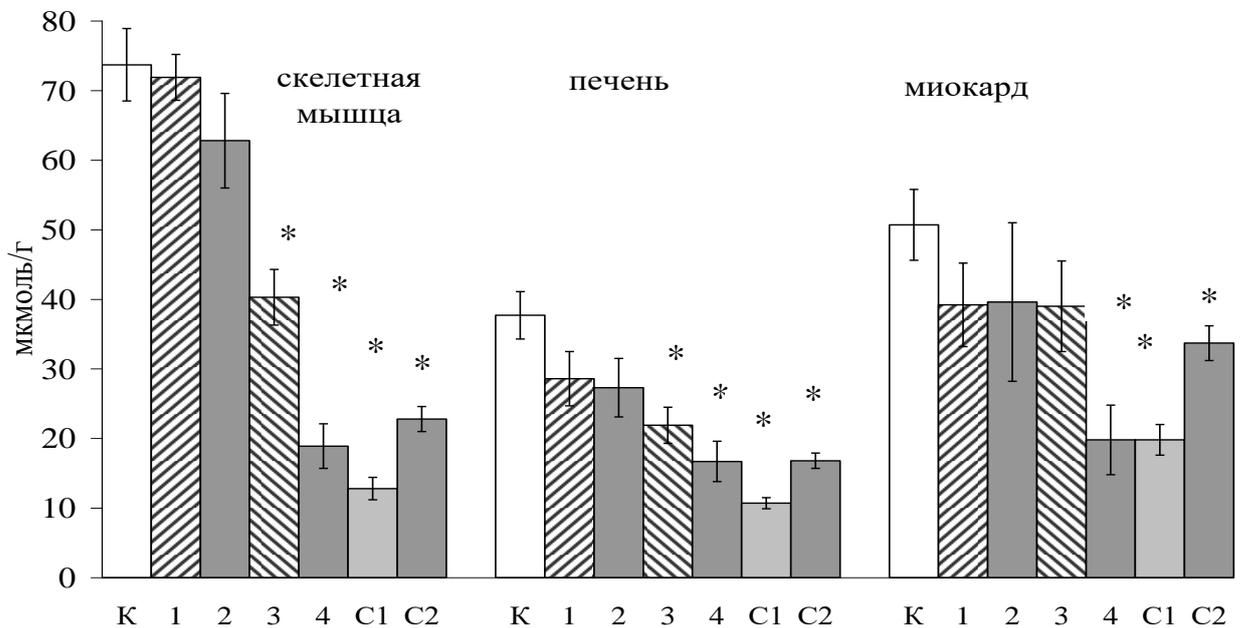


Рисунок 18 – Содержание лактата в тканях при утоплении

По оси абсцисс: К – контроль, 1 – 4 – группы наблюдений, C1 – C2 – группы сравнения. По оси ординат: содержание лактата в мкмоль/г. * – $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Примеры конкретного выполнения.

Пример 1. Труп неизвестной женщины. Диагноз – утопление в воде. Содержание алкоголя в крови 1,9‰, в моче – 2,8‰.

При исследовании биологического материала установлено: содержание гликогена в скелетной мышце – 18,9 мкмоль/г, в миокарде – 1,8 мкмоль/г, в печени – 40,7 мкмоль/г. Содержание лактата, соответственно, в скелетной мышце – 86,2, в миокарде – 21,1, в печени – 27,6 мкмоль/г.

В данном примере содержание гликогена в скелетной мышце в пределах нормальных величин, в миокарде снижено до «следовых» концентраций, в печени с умеренным снижением. Содержание лактата в скелетной мышце в пределах нормы, что исключает танатогенез в результате общего переохлаждения организма.

Пример 2. Труп мужчины С., 45 лет. Диагноз – утопление в воде.

При исследовании биологического материала установлено: в скелетной мышце, печени и миокарде гликоген не определяется. Содержание лактата, соответственно, в скелетной мышце – 9,6, в печени и миокарде по 10,8 мкмоль/г.

В данном примере отсутствие гликогена во всех трех объектах характерно для общего переохлаждения организма. Содержание лактата в скелетной мышце резко снижено, что подтверждает танатогенез в результате смертельной гипотермии.

Пример 3. Труп мужчины Д., 55 лет. Диагноз – утопление в воде.

При исследовании биологического материала установлено: содержание гликогена в скелетной мышце – 14,2 мкмоль/г, в миокарде – 2,4 мкмоль/г, в печени – 67,9 мкмоль/г. Содержание лактата, соответственно, в скелетной мышце – 21,4, в миокарде – 26,6, в печени – 35,5 мкмоль/г.

В данном примере содержание гликогена в скелетной мышце умеренно снижено, а содержание лактата резко снижено. Полученные результаты свидетельствуют о быстром темпе общего переохлаждения организма.

5.4 Влияние алкогольной интоксикации на содержание гликогена в тканях при общем переохлаждении организма

Изучено влияние содержания этанола в организме (в крови и моче) на развитие смертельной гипотермии в 590 случаях при которых гликоген в печени, скелетной мышце и миокарде не определялся. Этанол был обнаружен в крови и моче у 72,2% лиц. Наличие этанола только в моче установлено у 4,4% пострадавших.

Учитывая наивысшую концентрацию алкоголя в моче, лица, с содержанием этанола от 4,1‰ до 5,0‰ составили 15,8% случаев выборки, от 5,1‰ до 6,0‰ – 4,1% случаев, и свыше 6,0‰ – 1,5% случаев, что, в общем, составляет 21,4%.

Коэффициент отношения этанола в моче к этанолу в крови (этанолурия/этанолемия) оказался равным $1,73 \pm 0,03$. Только в 4,8% случаев этот

коэффициент был ниже единицы, причем, вне зависимости от уровня этанола в крови, что указывает на истощение запасов гликогена еще в стадию резорбции (рисунок 19, рисунок 20).

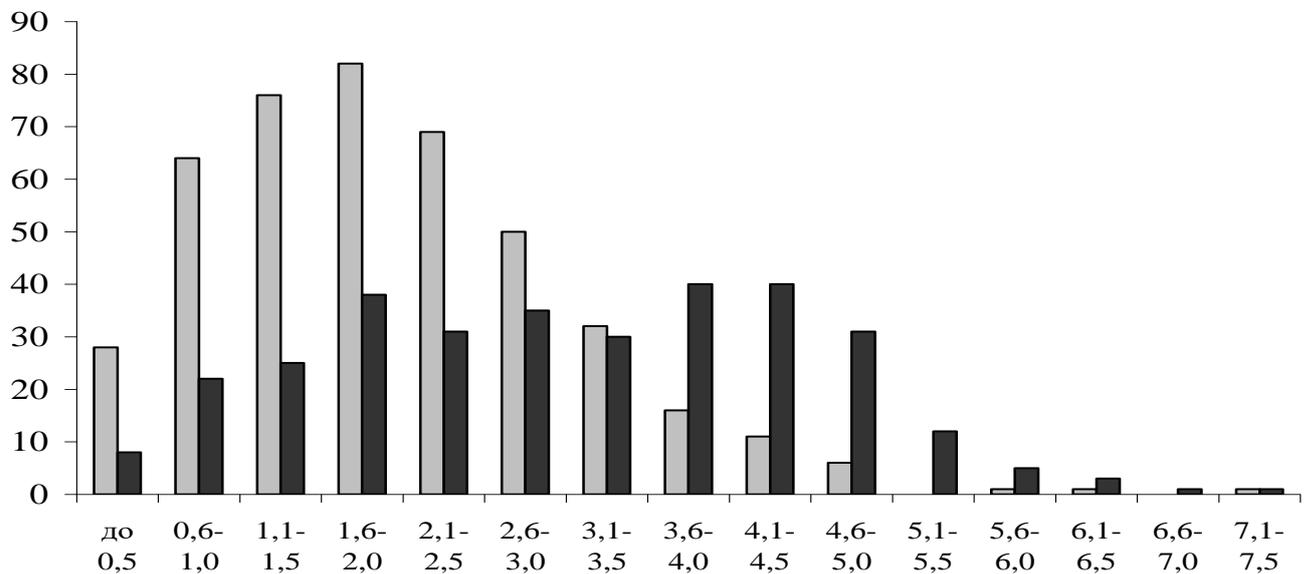


Рисунок 19 – Распределение содержания этанола в крови и моче при общем переохлаждении организма

По оси абсцисс: содержание этанола в промилле (‰). По оси ординат: количество наблюдений. Серые столбики – кровь, черные столбики – моча.

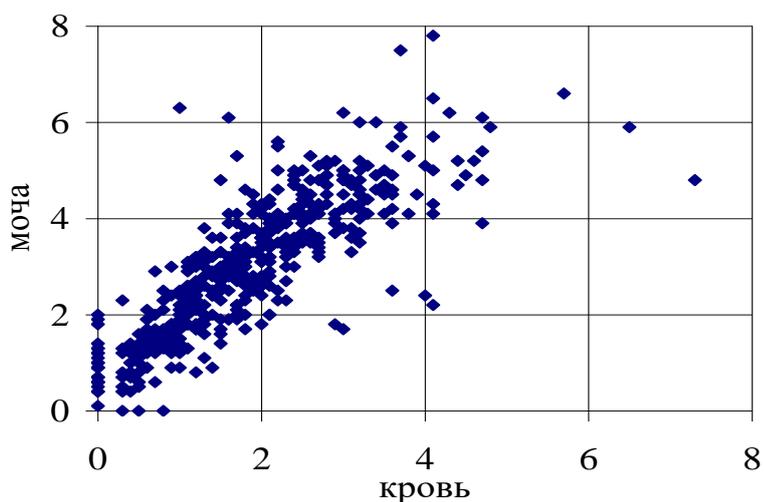


Рисунок 20 – Зависимость содержания этанола в крови к этанолу в моче при общем переохлаждении организма

По оси абсцисс: содержание этанола в крови в промилле (‰). По оси ординат: содержание этанола в моче в промилле (‰).

При изучении данного коэффициента по группам содержания этанола в моче зависимости не обнаружено, за исключением случаев с низким содержанием этилового спирта, что связано с равномерным выделением этанола в стадию элиминации (рисунок 21).

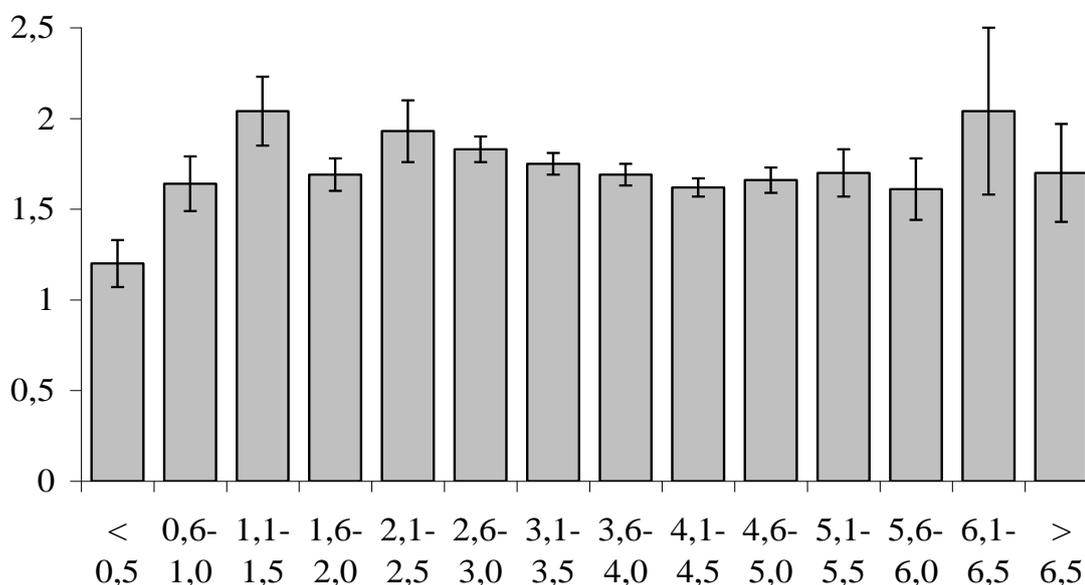


Рисунок 21 – Распределение коэффициента этанолурия/этанолемия по содержанию этанола в моче при общем переохлаждении организма
По оси абсцисс: содержание этанола в моче в промилле (‰). По оси ординат: коэффициент этанолурия/этанолемия.

При изучении данного коэффициента по группам содержания этанола в крови выявлена обратнопропорциональная зависимость (таблица 17, рисунок 22).

Изученный коэффициент достоверно снижается с увеличением содержания этанола в крови. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что чем больше концентрация этанола в организме, тем меньше времени от начала элиминации до прекращения жизнедеятельности и, соответственно, более быстрый гликогенолиз в тканях.

Таким образом, каждый пятый, скончавшийся в результате общего переохлаждения организма, находился в состоянии тяжелой степени алкогольного опьянения. Полученные результаты подтверждают, что употребление этилового алкоголя является фактором риска развития смертельной гипотермии.

Таблица 17 – Распределение коэффициента этанолурия/этанолемия по содержанию этанола в крови при общем переохлаждении организма

Содержание этанола (‰) в крови	n	Коэффициент этанолурия/этанолемия	min – Max (коэффициент)	p
Менее 0,5	28	2,26 ± 0,28	0,00 – 7,67	---
0,6 – 1,0	53	2,15 ± 0,13	0,00 – 6,30	> 0,5
1,1 – 1,5	76	1,89 ± 0,06	0,64 – 3,20	> 0,2
1,6 – 2,0	81	1,74 ± 0,05	0,90 – 3,81	> 0,05
2,1 – 2,5	69	1,65 ± 0,04	0,95 – 2,55	< 0,05
2,6 – 3,0	50	1,53 ± 0,04	0,57 – 2,07	< 0,02
3,1 – 3,5	32	1,38 ± 0,03	1,06 – 1,88	< 0,01
3,6 – 4,0	16	1,28 ± 0,08	0,60 – 2,03	< 0,01
4,1 – 4,5	11	1,22 ± 0,11	0,54 – 1,90	< 0,01
4,6 – 5,0	7	1,11 ± 0,07	0,83 – 1,30	< 0,001
Более 5,0	3	0,91 ± 0,14	0,66 – 1,16	< 0,001

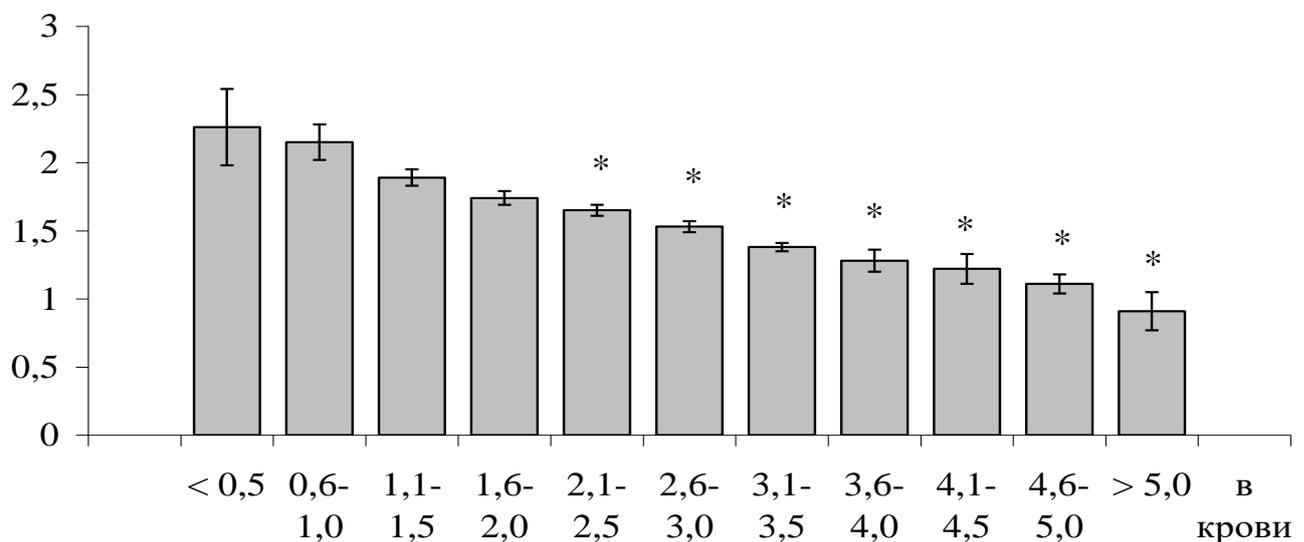


Рисунок 22 – Распределение коэффициента этанолурия/этанолемия по содержанию этанола в крови при общем переохлаждении организма

По оси абсцисс: содержание этанола в крови в промилле (‰). По оси ординат: коэффициент этанолурия/этанолемия. * – $p < 0,05$ по отношению к группе с содержанием этанола менее 0,5‰.

Также изучена зависимость содержания гликогена печени от содержания этанола в крови. Для этого проведено исследование биоматериала от 540 трупов людей, скончавшихся в результате общего переохлаждения организма с наличием гликогена в печени и при отсутствии его в скелетной мышце и миокарде. В состоянии алкогольного опьянения оказалось 366 (67,8%) пострадавших, что подтверждает употребление этилового алкоголя, как основного фактора риска танатогенеза при общем переохлаждении организма.

Все наблюдения были разделены на группы по содержанию гликогена в печени (таблица 18, рисунок 23). При этом оценивалось содержание этанола в крови и моче, а также коэффициент соотношения этанола в моче к этанолу в крови (этанолурия/этанолемия). Большую часть наблюдений составили случаи с умеренным и низким содержанием гликогена в печени, вместе с тем, в 14 случаях (3,8%) содержание гликогена было высоким. Согласно полученным результатам содержание этанола в биожидкостях и коэффициент этанолурия/этанолемия не зависят от содержания гликогена в печени.

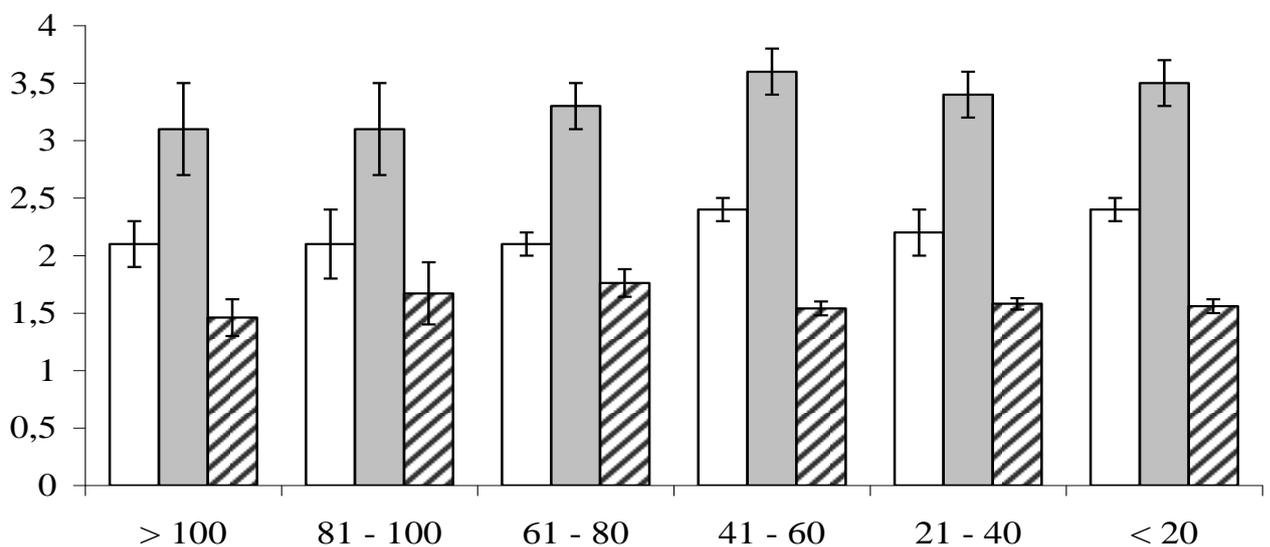


Рисунок 23 – Содержание этанола в крови и моче в зависимости от содержания гликогена в печени

Цифры по оси абсцисс: содержание гликогена (мкмоль/г) в печени. По оси ординат: белые столбики – содержание этанола в крови в промилле (‰), серые столбики – содержание этанола в моче в промилле (‰), столбики в полоску – коэффициент этанолурия/этанолемия.

Таблица 18 – 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

Следующим этапом исследования было изучение содержания гликогена в печени при различном содержании этанола в крови. При этом одновременно исследовался и коэффициент этанолурия/этанолемия (таблица 19, рисунок 24).

Установлено, что концентрация этанола в крови также не влияла на содержание гликогена в печени. Не выявлено достоверных отличий в содержании гликогена в печени людей, не употреблявших алкоголь и лицами, скончавшимися в состоянии алкогольного опьянения при общем переохлаждении организма.

Коэффициент этанолурия/этанолемия прогрессивно снижался с увеличением содержания этанола в крови. Этот коэффициент является показателем динамики метаболизма этанола в организме. Указанные изменения свидетельствуют о более быстром темпе развития гипотермии при высоких концентрациях этанола в организме.

Таким образом, употребление этанола сокращает время выживания при смертельной гипотермии. Наличие и степень алкогольного опьянения не влияет на содержание гликогена в печени при общем переохлаждении организма.

Таблица 19 – Содержание гликогена в печени в зависимости от содержания этанола в крови при общем переохлаждении организма

Содержание этанола (‰) в крови	n	Содержание гликогена в печени (мкмоль/г)	min – Max (мкмоль/г)	p	Коэффициент этанолурия /этанолемия	p
0	174	40,2 ± 2,2	5,0 – 166,4	---	---	---
Менее 0,5	26	46,1 ± 5,6	7,1 – 107,8	> 0,2	2,81 ± 0,74	---
0,6 – 1,0	26	42,4 ± 4,5	3,7 – 81,1	> 0,5	1,79 ± 0,18	> 0,2
1,1 – 1,5	47	37,5 ± 3,8	7,8 – 112,4	> 0,2	1,69 ± 0,07	> 0,2
1,6 – 2,0	70	42,1 ± 2,9	7,7 – 143,2	> 0,5	1,63 ± 0,05	> 0,1
2,1 – 2,5	69	46,5 ± 3,6	8,6 – 122,7	> 0,2	1,70 ± 0,05	> 0,2
2,6 – 3,0	49	45,0 ± 4,1	7,3 – 135,3	> 0,2	1,70 ± 0,26	> 0,2
3,1 – 3,5	32	43,0 ± 4,2	9,6 – 107,7	> 0,5	1,42 ± 0,05	> 0,05
3,6 – 4,0	20	40,8 ± 5,2	10,9 – 93,9	> 0,5	1,45 ± 0,12	> 0,1
4,1 – 4,5	11	33,5 ± 5,9	14,4 – 74,7	> 0,2	1,13 ± 0,04	< 0,05
4,6 – 5,0	10	47,8 ± 7,8	16,0 – 98,9	> 0,2	1,15 ± 0,07	< 0,05
Более 5,0	6	23,0 ± 4,7	11,2 – 43,0	< 0,01	1,06 ± 0,05	< 0,02

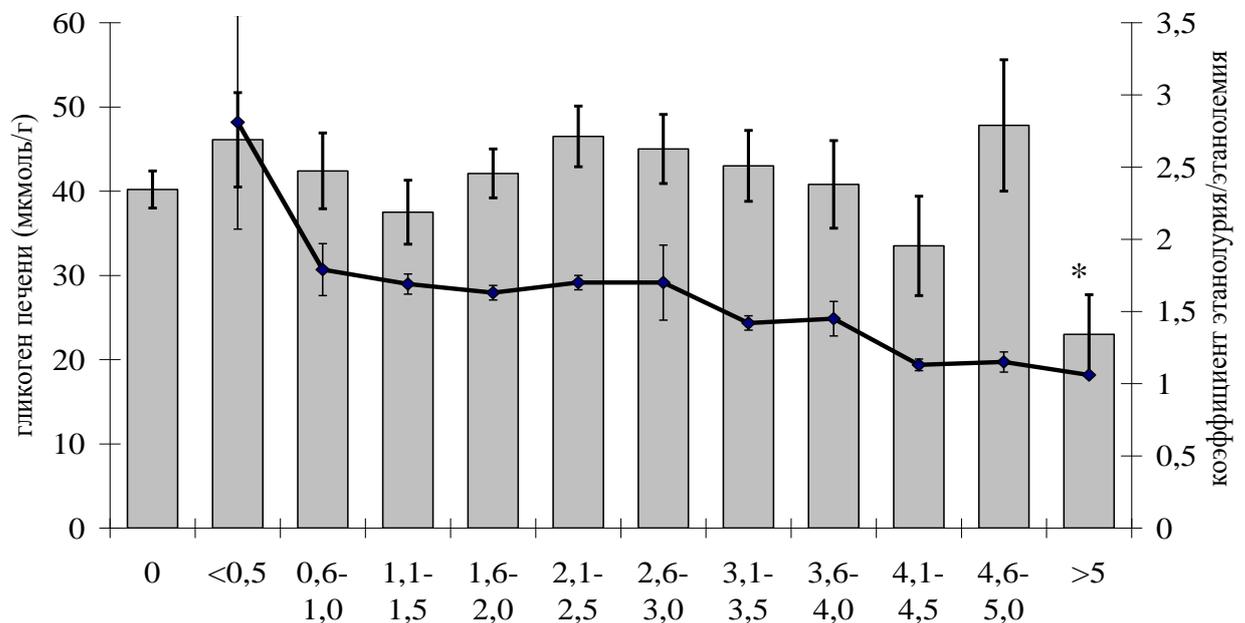


Рисунок 24 – Содержание гликогена в печени в зависимости от содержания этанола в крови при общем переохлаждении организма

Цифры по оси абсцисс: концентрация этанола в крови в промилле (‰). 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 отношению к группе с отсутствием этанола.

5.5 Влияние алкогольной интоксикации на содержание лактата в тканях при общем переохлаждении организма

Объектами исследования явились печень, скелетная и сердечная мышцы от 63 трупов людей, погибших в результате общего переохлаждения организма. Было выделено 8 групп наблюдений в зависимости от содержания гликогена в тканях и наличия алкоголя в организме.

Первую группу (1) составили наблюдения, при которых гликоген во всех трёх объектах отсутствовал, при отсутствии алкоголя в организме.

Вторую группу (2) составили случаи при наличии алкоголя в организме, при отсутствии гликогена во всех трёх объектах.

В третью группу (3) вошли наблюдения без наличия алкоголя в организме, при наличии гликогена только в печени с различной степенью снижения.

Четвертую группу (4) составили случаи с наличием гликогена только в печени и наличием алкоголя в организме.

В пятую группу (5) вошли наблюдения с различной степенью снижения гликогена во всех трёх объектах, без наличия алкоголя в организме.

В шестую группу (6) вошли случаи с наличием алкоголя в организме и с различной степенью снижения гликогена во всех трёх объектах.

Седьмую группу (7) составили наблюдения с отсутствием гликогена в скелетной мышце, при наличии гликогена в печени и миокарде (различная степень снижения), без наличия алкоголя в организме.

Восьмую группу (8) составили случаи с наличием гликогена только в миокарде, при отсутствии алкоголя в организме.

Содержание лактата в печени не зависит от наличия гликогена и наличия алкоголя в организме (таблица 20). Вместе с тем, несмотря на сильную вариабельность величины лактата в каждой группе наблюдений, отмечается достоверное увеличение содержания лактата в скелетной мышце (таблица 21), и частично в миокарде (таблица 22) в зависимости от наличия в тканях гликогена. Однако, достоверных различий содержания лактата в печени и мышечной ткани

(скелетной и сердечной) в зависимости от наличия алкоголя в организме не установлено (сравнение 1 и 2 группы, соответственно 3 и 4, а также 5 и 6 групп).

Таким образом, содержание лактата в тканях зависит от индивидуальных особенностей углеводного обмена у человека, отражая патогенез и танатогенез. Высокое содержание лактата в мышечных тканях отражает усиление гликолиза, а высокое содержание лактата в печени свидетельствует об угнетении глюконеогенеза.

Таблица – 20 Содержание лактата в печени

Группа	1	2 ^{A)}	3	4 ^{A)}	5	6 ^{A)}	7	8
n	9	8	3	13	9	5	11	5
M±m (мкмоль/г)	20,5 ± 3,9	20,9 ± 2,6	30,5 ± 3,2	26,0 ± 3,4	24,1 ± 1,2	27,6 ± 1,6	26,8 ± 2,3	27,2 ± 3,6
min – Max (мкмоль/г)	0,0 – 36,4	11,8 – 33,5	21,8 – 32,5	13,9 – 51,0	18,5 – 30,7	24,6 – 32,3	15,1 – 32,4	14,3 – 36,5
p	---	> 0,5	> 0,05	> 0,2	> 0,2	> 0,1	> 0,1	> 0,2
p ₁	---	> 0,5	---	> 0,2	---	> 0,1	---	---
Примечание – ^{A)} – наличие этанола в крови у данной группы p – по сравнению с группой 1 p ₁ – сравнение групп: 1 и 2; 3 и 4; 5 и 6								

Таблица – 21 Содержание лактата в скелетной мышце

Группа	1	2 ^{A)}	3	4 ^{A)}	5	6 ^{A)}	7	8
n	9	8	3	13	9	5	11	5
M±m (мкмоль/г)	9,0 ± 1,5	12,9 ± 1,9	17,2 ± 6,4	21,7 ± 4,5	33,0 ± 3,5	29,4 ± 5,6	23,3 ± 3,7	21,8 ± 6,8
min – Max (мкмоль/г)	2,2 – 14,7	6,1 – 19,8	10,8 – 29,9	5,4 – 52,5	17,3 – 47,8	8,5 – 39,4	8,4 – 33,1	9,0 – 51,6
p	---	> 0,1	> 0,2	< 0,02	< 0,001	< 0,01	< 0,01	> 0,05
p ₁	---	> 0,1	---	> 0,5	---	> 0,5	---	---
Примечание – ^{A)} – наличие этанола в крови у данной группы p – по сравнению с группой 1 p ₁ – сравнение групп: 1 и 2; 3 и 4; 5 и 6								

Таблица – 22 Содержание лактата в сердечной мышце

Группа	1	2 ^{А)}	3	4 ^{А)}	5	6 ^{А)}	7	8
n	9	8	3	13	9	5	11	5
M±m (мкмоль/г)	22,8 ± 4,3	20,0 ± 3,0	24,0 ± 6,7	30,0 ± 3,8	37,4 ± 3,4	29,4 ± 5,6	42,2 ± 3,3	42,1 ± 8,7
min – Max (мкмоль/г)	13,8 – 49,8	10,5 – 33,3	13,9 – 36,7	13,4 – 50,6	24,8 – 58,0	8,5 – 39,4	18,9 – 58,1	13,9 – 59,8
p	---	> 0,5	> 0,5	> 0,2	< 0,02	> 0,2	< 0,01	> 0,05
p ₁	---	> 0,5	---	> 0,2	---	> 0,2	---	---
Примечание – ^{А)} – наличие этанола в крови у данной группы p – по сравнению с группой 1; p ₁ – по сравнение групп: 1 и 2; 3 и 4; 5 и 6								

Результаты данной главы представлены в следующих публикациях:

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

2. Акимов, П.А. Влияние этанола на развитие смертельной гипотермии / П.А. Акимов, Н.А. Терёхина // 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.

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

4. 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.

5. Акимов, П.А. Показатели углеводного обмена в биологических тканях при общем переохлаждении организма / П.А. Акимов // Научная сессия ПГМА: Мат. – Пермь, 2011. – С. 91–92.

6. 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.

7. 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.

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

9, Терехина, Н.А. Влияние факторов внешней среды на тканевой метаболизм – новый модуль в рабочей программе по биохимии / Н.А. Терехина, С.Э. Реук, Г.М. Созинова, В.Л. Поносов, П.А. Акимов // 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. 163–165.

10. 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-медицинской службы Кировской области: Мат. – Киров, 2015. – С. 117–119.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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

15. 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.

Глава шестая. ПОКАЗАТЕЛИ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА В КРОВИ И МОЧЕ В ПОСТМОРТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

6.1 Содержание пептидов «средней молекулярной массы» в сыворотке крови и моче

Определение содержания ПСММ проведено в сыворотке крови и моче от 200 трупов людей, которые были разделены на 4 группы. Первую группу составили 40 человек без наличия СД и синдрома ЭИ, составивших группу контроля. Во вторую группу вошли 48 пострадавших с наличием синдрома ЭИ, не имевших в анамнезе СД. Больные СД, без синдрома ЭИ, 59 человек, составили третью группу. В четвертую группу вошли больные СД с наличием синдрома ЭИ – 53 человека. Наличие СД у лиц в исследованных группах и степень его тяжести подтверждалось содержанием гликогемоглобина в крови (описание метода в гл. 2, стр. 50). Результаты исследования представлены ниже (таблица 23, рисунок 25).

Таблица 23 – Содержание пептидов «средней молекулярной массы» в сыворотке крови

Параметр	Контроль	Эндогенная интоксикация	Сахарный диабет	сахарный диабет + эндогенная интоксикация
n	40	48	59	53
M ± m (г/л)	2,15 ± 0,09	4,45 ± 0,30	1,95 ± 0,08	4,87 ± 0,30
min – Max (г/л)	0,30 – 2,80	2,85 – 15,00	0,30 – 2,90	2,99 – 14,07
p ₁	---	< 0,001	> 0,5	< 0,001
p ₂	< 0,001	---	< 0,001	> 0,5
p ₃	> 0,5	< 0,001	---	< 0,001
Примечание – p ₁ – по сравнению с группой контроля p ₂ – по сравнению с группой ЭИ p ₃ – по сравнению с группой больных СД				

Содержание ПСММ в сыворотке крови у больных СД не отличалось от контроля. Установлено, что при наличии синдрома ЭИ концентрация ПСММ оказалась достоверно выше ($p < 0,001$) в обеих группах (2-ой и 4-ой) наблюдений по сравнению с 1-ой и 3-ой группами. Достоверных различий между 2-ой и 4-ой группами (с синдромом ЭИ) не установлено. Содержание ПСММ в сыворотке крови у лиц без синдрома ЭИ в контроле не превышало 2,8 г/л, а у больных СД 2,9 г/л, что согласуется с нормальными показателями у живых людей по литературным данным [123].

Содержание ПСММ в моче больных СД достоверно не отличалось от контроля. При наличии синдрома ЭИ достоверных изменений в содержании ПСММ в моче не наблюдалось (рисунок 25, таблица 24). Большой интервал данных в каждой группе наблюдений связан с тем, что исследование проведено не в суточной моче, а также разным объемом мочи в мочевом пузыре.

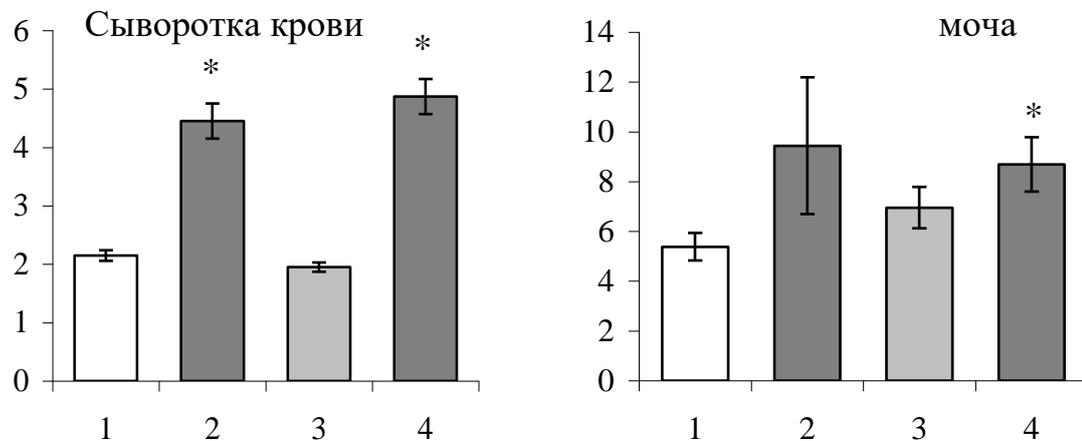


Рисунок 25 – Содержание пептидов «средней молекулярной массы» в сыворотке крови и моче

Цифры по оси абсцисс: 1 – контроль, 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 отношению к контролю.

Таблица 24 – Содержание пептидов «средней молекулярной массы» в моче

Параметр	Контроль	Эндогенная интоксикация	Сахарный диабет	сахарный диабет + эндогенная интоксикация
n	10	7	22	29
M ± m (г/л)	5,38 ± 0,55	9,44 ± 2,75	6,95 ± 0,83	8,69 ± 1,09
min – Max (г/л)	2,76 – 7,98	3,14 – 24,58	1,07 – 16,28	1,23 – 26,10
p ₁	---	> 0,2	> 0,1	< 0,02
p ₂	> 0,2	---	> 0,2	> 0,5
p ₃	> 0,1	> 0,2	---	> 0,2
Примечание – p ₁ – по сравнению с группой контроля p ₂ – по сравнению с группой ЭИ p ₃ – по сравнению с группой больных СД				

6.2 Содержание креатинина в сыворотке крови и моче

Проведено исследование сыворотки крови от 172 трупов людей, скончавшихся от различных причин. Первую группу (контроль) составили 34 человека с ОИМ в возрасте от 18 до 70 лет, не страдавшие при жизни СД. Вторую группу составили 33 взрослых пациента (от 17 лет до 61 года), не имевших в анамнезе СД, которые скончались в стационаре от почечной недостаточности (ПН). Больные СД в возрасте от 31 до 79 лет (n = 53), с ОИМ, составили третью группу. В четвертую группу вошли 47 больных СД (в возрасте от 25 до 82 лет), скончавшихся в результате ПН. Пятую группу составили дети (от 1 года до 4 лет), с острым отравлением окисью углерода.

Содержание креатинина в сыворотке трупной крови детей и взрослых лиц оказалось выше, чем у живых людей, примерно в 2 – 2,5 раза (таблица 25). Известно, что креатинин сыворотки крови живых людей составляет 71 – 115 мкмоль/л для мужчин и 53 – 97 мкмоль/л для женщин. Уровень креатинина в сыворотке крови детей в возрасте от 1 года до 12 лет ниже (27 – 62 мкмоль/л), чем у взрослых, так как мышечная масса у детей меньше. Увеличение содержания

креатинина в сыворотке трупной крови можно связать с особенностями агонального периода, связанного с продолжительной гипоксией и сопровождающегося мышечными сокращениями [272, 360].

Таблица 25 – Содержание креатинина в сыворотке крови при почечной недостаточности

Параметр	Контроль	Почечная недостаточность	Сахарный диабет	Сахарный диабет + почечная недостаточность	Дети
n	34	33	53	47	5
M ± m (мкмоль/л)	207 ± 10	545 ± 50	211 ± 9	669 ± 71	135 ± 14
min – Max (мкмоль/л)	94 - 415	292 - 2101	102 - 373	269 - 2706	81 - 159
p ₁	---	< 0,001	> 0,5	< 0,001	< 0,001
p ₂	< 0,001	---	< 0,001	> 0,5	< 0,001
p ₃	> 0,5	< 0,001	---	< 0,001	< 0,001
Примечание – p ₁ – по сравнению с группой контроля p ₂ – по сравнению с группой лиц, имевших ПН p ₃ – по сравнению с группой больных СД					

В постмортальном периоде содержание креатинина в сыворотке крови больных СД достоверно не отличалось от контрольной группы. Достоверное увеличение уровня креатинина отмечено при ПН как у больных СД, так и не страдавших при жизни данным заболеванием (таблица 25, рисунок 25). При этом достоверной разницы в содержании креатинина между этими группами (с ПН) не установлено. В группе больных СД с хронической ПН в 3 случаях концентрация креатинина оказалась более 1000 мкмоль/л. Вместе с тем минимальное содержание креатинина в сыворотке крови при ПН составило 269 мкмоль/л.

Содержание креатинина в моче резко изменялось (более чем в 10 раз) в каждой группе наблюдений, но достоверных отличий от контроля не установлено

(таблица 26, рисунок 26). Таким образом, определение креатинина в моче не может быть использовано для постмортальной диагностики ПН.

Таблица 26 – Содержание креатинина в моче

Параметр	Контроль	Почечная недостаточность	Сахарный диабет	Сахарный диабет + почечная недостаточность
n	12	7	24	30
M ± m (ммоль/л)	6,40 ± 1,85	7,54 ± 4,76	6,14 ± 1,12	4,29 ± 0,66
min – Max (ммоль/л)	0,85 – 22,18	0,53 – 26,45	0,56 – 25,30	0,22 – 13,36
p ₁	---	> 0,5	> 0,5	> 0,2
p ₂	> 0,5	---	> 0,5	> 0,2
p ₃	> 0,5	> 0,5	---	> 0,2

Примечание – p₁ – по сравнению с группой контроля
p₂ – по сравнению с группой ПН
p₃ – по сравнению с группой больных СД

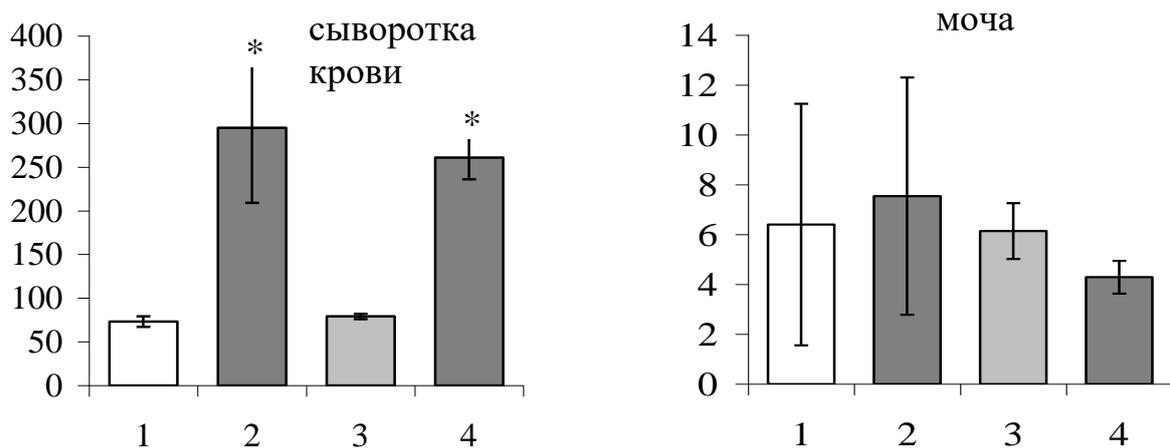


Рисунок 26 – Содержание креатинина в сыворотке крови и моче

Цифры по оси абсцисс: 1 – контроль, 2 – почечная недостаточность, 3 – сахарный диабет, 4 – почечная недостаточность на фоне сахарного диабета. По оси ординат: содержание креатинина в крови (мкмоль/л), в моче (ммоль/л). * – p < 0,05 по отношению к контролю.

Содержание креатинина в сыворотке крови больных СД не зависело от степени компенсации СД (таблица 27, рисунок 27). В проведенных исследованиях ПН среди больных СД выявлена в 47% случаев. Исследована зависимость поражения почек от степени компенсации СД (таблица 27, рисунок 27). Установлена прямопропорциональная зависимость степени поражения почек от тяжести заболевания (компенсации) СД. Все случаи с содержанием креатинина выше 1000 мкмоль/л наблюдались в группе больных с декомпенсированным СД.

Таблица 27 – Содержание креатинина в сыворотке крови в зависимости от степени компенсации сахарного диабета

---	n	M ± m (мкмоль/л)	min – Max (мкмоль/л)	p	p ₁
Контроль					
---	34	207 ± 10	94 - 415	---	---
Сахарный диабет					
Компенсированный	17	190 ± 9	130 - 283	> 0,2	---
Субкомпенсированный	20	190 ± 12	102 - 329	> 0,2	> 0,2
Декомпенсированный	16	205 ± 17	120 - 373	> 0,5	> 0,2
Сахарный диабет + почечная недостаточность					
Компенсированный	15	471 ± 42	269 - 883	< 0,001	---
Субкомпенсированный	17	576 ± 41	316 - 992	< 0,001	> 0,05
Декомпенсированный	15	893 ± 195	329 - 2706	< 0,001	< 0,05
Примечание – p – по сравнению с контролем, p ₁ – по сравнению с компенсированным СД					

Таким образом, содержание креатинина в трупной крови значительно выше, чем в крови живых людей, что необходимо учитывать при интерпретации результатов. Уровень креатинина в сыворотке крови резко повышается при острой и особенно хронической ПН, что можно использовать в постмортальной диагностике.

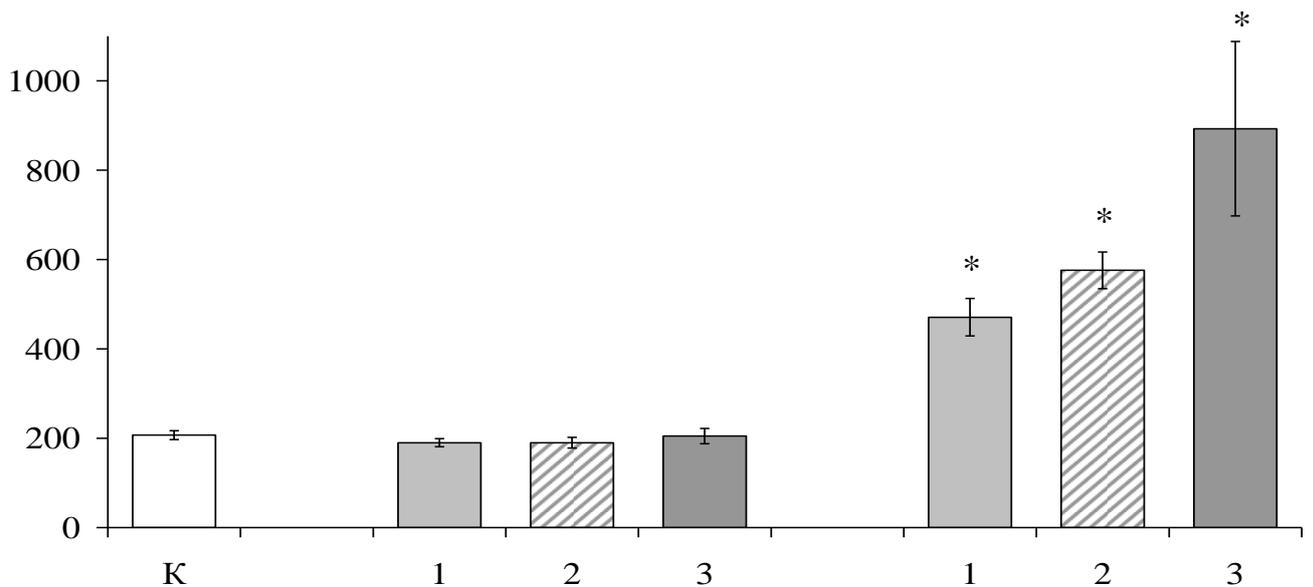


Рисунок 27 – Содержание креатинина в сыворотке крови в зависимости от степени компенсации сахарного диабета

По оси абсцисс: К – контроль, 1 – компенсированный СД, 2 – субкомпенсированный СД, 3 – декомпенсированный СД. По оси ординат: содержание креатинина (мкмоль/л) в сыворотке крови. * – $p < 0,05$ по отношению к контролю.

6.3 Содержание фибриногеновой фракции и растворимых комплексов мономерфибрина в сыворотке крови

Проведено исследование 74 сывороток крови от трупов людей с различными причинами смерти. Первую группу составили 4 человека с ятрогенной патологией, которые скончались в результате анафилактического шока при проведении медицинских манипуляций (анальгетики и антибиотики). Девять пострадавших, скончавшихся в реанимационном отделении токсикологии в первые сутки с диагнозом острое отравление уксусной кислотой (токсический шок), составили вторую группу. Третью группу наблюдения сформировали 18 человек, получивших термические ожоги. В четвертую группу вошли 8 лиц, скончавшихся на месте при дорожно-транспортных происшествиях (ДТП) от сочетанных травм. Пятую группу наблюдения (группа сравнения) составили 35 человек, скончавшихся скоропостижно от ОИМ. Постмортальный период составил от 1 до 5 суток.

Достоверных различий в содержании фибриногеновой фракции между исследованными группами не установлено, вместе с тем выявлен большой интервал данных в каждой группе наблюдений (таблица 28).

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.

Таблица 28 – Содержание фибриногеновой фракции в сыворотке трупной крови

Параметр	Острый инфаркт миокарда	Термические ожоги	Механическая травма	Анафилактический шок	Токсический шок
n	35	18	8	4	9
M ± m (г/л)	16,7 ± 1,9	13,8 ± 3,1	16,6 ± 4,1	30,3 ± 8,6	23,5 ± 2,8
min – Max (г/л)	0,0 – 38,8	0,0 – 49,0	4,3 – 33,9	19,3 – 55,9	11,9 – 37,5
p	---	> 0,2	> 0,5	> 0,2	> 0,05

Группу лиц, скончавшихся в результате термических ожогов, разделили на две подгруппы. В первую подгруппу были включены 10 пострадавших в результате острой ожоговой травмы, скончавшихся в машине «скорой помощи», в приемном отделении или в отделении реанимации в первые сутки после получения травмы (ожоговый шок). Во вторую подгруппу были включены 8 человек, скончавшихся в ожоговом отделении стационара в результате ожоговой болезни (рисунок 28).

При острой ожоговой травме содержание фибриногеновой фракции составило $22,5 \pm 3,7$ г/л и оказалось почти на порядок выше ($p < 0,001$), чем при ожоговой болезни – $2,9 \pm 1,2$ г/л, что указывает на наличие шокового состояния в антемортальном периоде. При острой ожоговой травме (ожоговый шок) наименьшее содержание фибриногеновой фракции составило 10,1 г/л, в то время как при ожоговой болезни максимальное содержание фибриногеновой фракции составило 9,6 г/л.

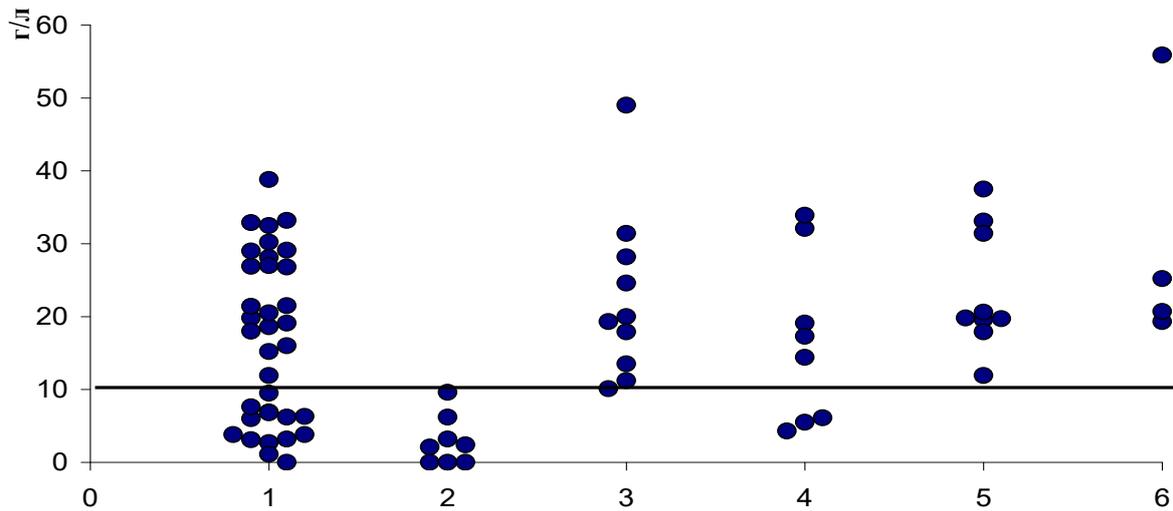


Рисунок 28 – Содержание фибриногеновой фракции в сыворотке крови при различных причинах смерти

Цифры по оси абсцисс: 1 – острый 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.

Характерные спектрограммы фибриногеновой фракции представлены на рисунке 29.

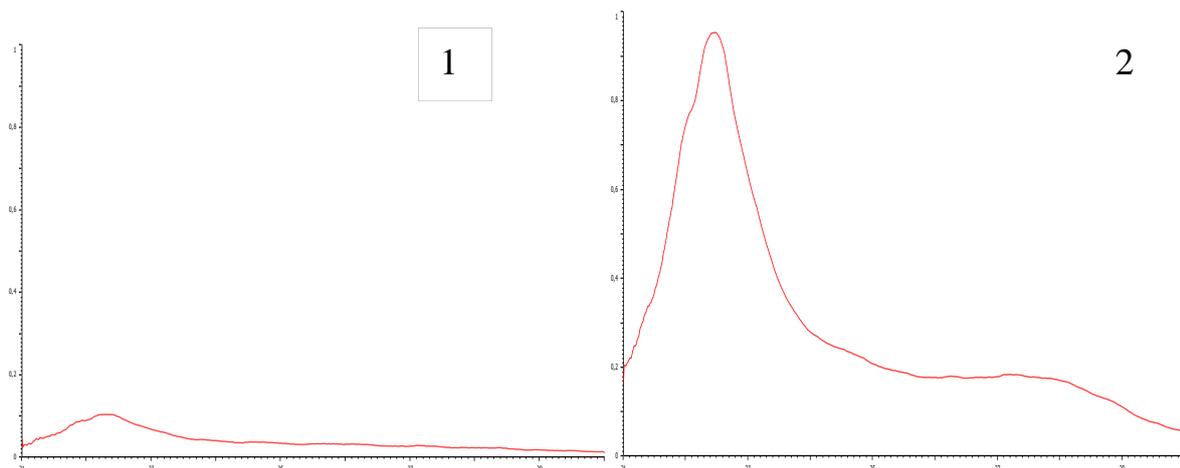


Рисунок 29 – Спектрограммы фибриногеновой фракции сыворотки крови
1 – при ожоговой болезни, 2 – при острой ожоговой травме (ДВС-синдром).
По оси абсцисс: длина волны (210 – 300 нм). По оси ординат: величина оптической плотности ($D = 0,000 - 1,000$).

Содержание фибриногеновой фракции, превышающей 10 г/л (наличие ДВС-синдрома) установлено в 62% случаев при механических травмах (дорожно-транспортные происшествия) и 57% при ОИМ, что указывает на травматический и кардиогенный шок в антемортальном периоде.

Паракоагуляционные тесты оказались положительными в 8% всех исследований. Этаноловый тест был положительным только в трех случаях: 2 – при механической травме и 1 – при сердечной патологии. Протамин-сульфатный тест оказался положительным в 3 случаях – 1 при острой ожоговой травме и 2 при анафилактическом шоке. Следовательно, развитие танатогенеза у пострадавших, находившихся в шоковом состоянии, в большинстве случаев сопровождалась развитием ДВС-синдрома первой стадии, так как положительные результаты паракоагуляционных тестов начинают проявляться со второй стадии.

Таким образом, постмортальная диагностика шоковых состояний любой этиологии возможна по наличию ДВС-синдрома.

Результаты данной главы представлены в следующих публикациях:

1. Акимов, П.А. Постмортальное определение пептидов «средней молекулярной массы» в сыворотке крови больных сахарным диабетом / П.А. Акимов // Научная сессия ПГМА: Мат. – Пермь, 2012. – С. 66–67.

2. 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, профессора Д.М. Зубаирова: Сборник научных статей. – Казань, 2013. – С. 12–15.

3. 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.

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

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

6. 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.

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

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

Глава седьмая. БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА ГЛАЗА В ПОСТМОРТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

7.1 Глюкоза стекловидного тела глаза – маркер антемортальной гипергликемии

Определение содержания глюкозы в СТ глаза проведено от 106 трупов людей с различными причинами смерти, не страдавших при жизни СД (таблица 29). Ранее нами было установлено, что содержание глюкозы в СТ глаза не зависит от длительности постмортального периода [5, 6].

Таблица 29 – Содержание глюкозы в стекловидном теле глаза в зависимости от причины смерти

№ 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)	18	3	12	6	2	3	2	7
глюкозы (%)	(32,1)	(18,8)	(42,9)	(60,0)	(28,6)	(75,0)	(8,3)	(100,0)
Примечание – номера групп: 1 – острый инфаркт миокарда, 2 – соматические заболевания, 3 – травмы, 4 – отравление алкоголем, 5 - прочие отравления, 6 – утопление в воде, 7 – повешение (суицид), 8 – удушение (убийства). n – количество наблюдений.								

В 7 группе – лиц, скончавшихся в результате механической асфиксии при повешении (суицид), отсутствие глюкозы выявлено более чем в 90% (у 22 из 24) случаев. Содержание глюкозы в СТ глаза остальных лиц этой группы оказалось незначительным – «следовые» количества.

Резкое, почти в 10 раз, повышение содержания глюкозы в СТ глаза выявлено в случаях убийств путем давления петлей (группа 8). При этом, наличие глюкозы в СТ глаза 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 (рисунок 30).

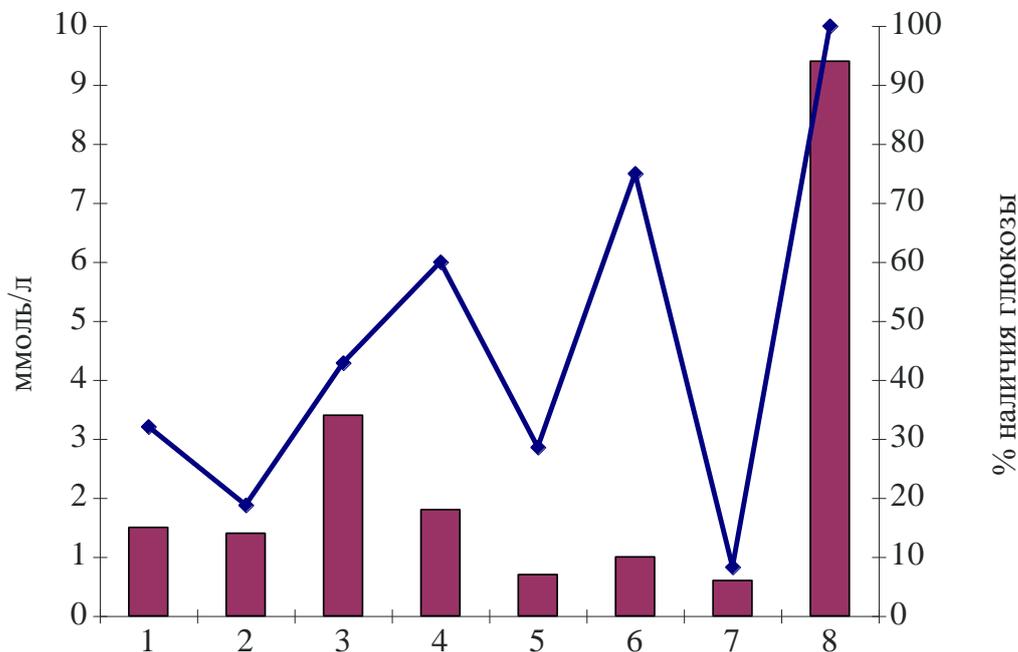


Рисунок 30 – Максимальное содержание глюкозы и процент наличия глюкозы в стекловидном теле глаза в зависимости от танатогенеза

Цифры по оси абсцисс: 1 – острый инфаркт миокарда, 2 – соматические заболевания, 3 – травмы, 4 – отравление алкоголем, 5 – прочие отравления, 6 – утопление в воде, 7 – повешение (суицид), 8 – удушение (убийства). По оси ординат: слева – содержание глюкозы в ммоль/л, справа – процент наличия глюкозы.

Наличие глюкозы в СТ глаза отмечено в большом проценте случаев также в группах лиц, скончавшихся от травм, утопления в воде и отравления алкоголем. Однако содержание глюкозы было незначительным во всех группах наблюдений, кроме 8 группы (убийства путем удушения петлей).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что в норме глюкоза в СТ глаза не определяется, а наличие в нем глюкозы свидетельствует об антемортальной гипергликемии. Данное исследование в ряде случаев дает возможность провести дифференциальную диагностику между суицидом и убийством при механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей.

Проведено исследование содержания глюкозы в СТ глаза 186 больных СД с различными причинами смерти (таблица 30, рисунок 31). Наибольшее содержание глюкозы в СТ глаза установлено при гиперосмолярной некетоацидотической коме и гиперосмолярной кетоацидотической коме.

Таблица 30 – Содержание глюкозы в стекловидном теле глаза больных сахарным диабетом при диабетических комах

Вариант танатогенеза	n	n ₁	M ± m (ммоль/л)	min – Max (ммоль/л)	p
Острый 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					

Нами было установлено, что содержание глюкозы выше 17 ммоль/л свидетельствует о наличии гипергликемической комы в антемортальном периоде (патент № 2131700 RU) [140]. Проведенные в дальнейшем исследования показали, что содержание глюкозы ниже этого показателя отмечено при наличии прекоматозного состояния - при выведении из коматозного состояния или при поступлении в стационар в прекоматозном состоянии в результате остановки кровообращения.

Наибольшее содержание глюкозы в СТ глаза в группе больных СД, скончавшихся скоропостижно (ОИМ) оказалось равным 6,5 ммоль/л. При наличии синдрома ЭИ этот показатель составил 8,9 ммоль/л. Только в 2-х случаях содержание глюкозы в этой группе больных оказалось выше 8 ммоль/л.

Таким образом, содержание глюкозы в стекловидном теле глаза ниже 17 ммоль/л, но выше 9 ммоль/л свидетельствует о состоянии прекомы.

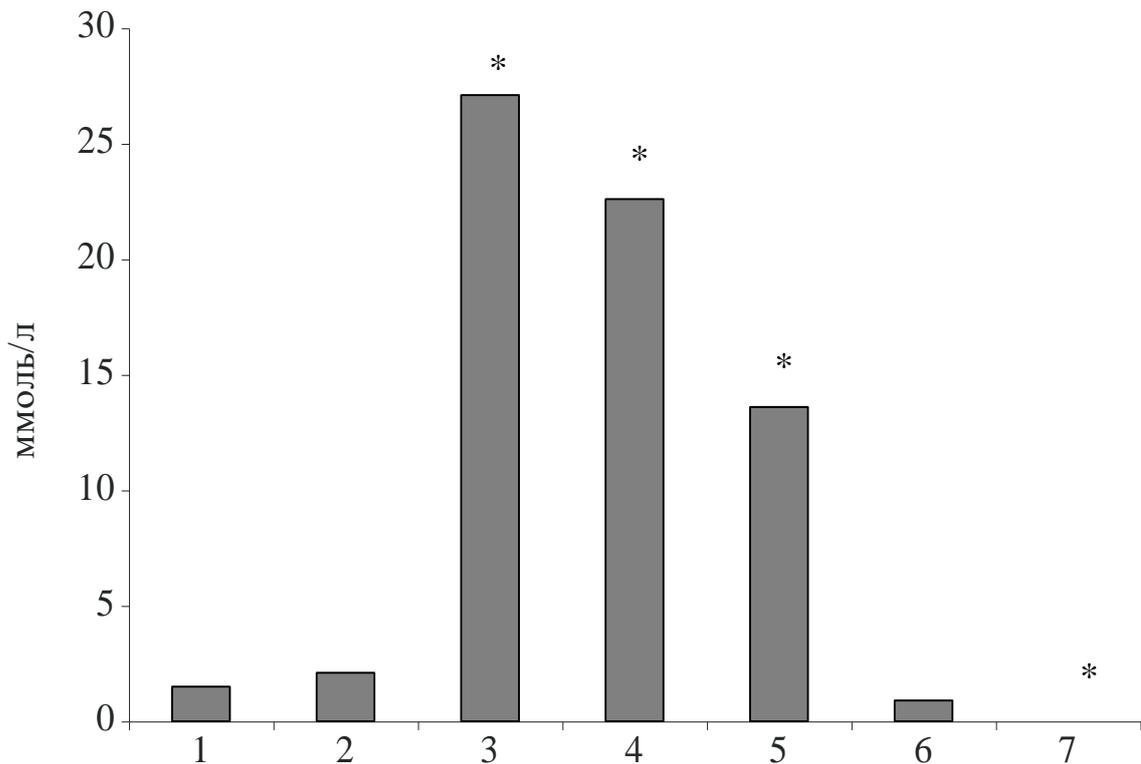


Рисунок 31 – Содержание глюкозы в стекловидном теле глаза больных сахарным диабетом при диабетических комах

Цифры по оси абсцисс: 1 – острый инфаркт миокарда; 2 – синдром эндогенной интоксикации; 3 – гиперосмолярная некетоацидотическая (гипергликемическая) кома; 4 – гиперосмолярная кетоацидотическая кома; 5 – диабетическая прекома; 6 – кетоацидотическая кома; 7 – гипогликемическая кома. По оси ординат: содержание глюкозы в стекловидном теле глаза в ммоль/л. * – $p < 0,05$ по отношению к группе 1.

Примеры конкретного выполнения.

Пример 1. Труп женщины Б., 62 лет. Диагноз – острый инфаркт миокарда. Остановка кровообращения при выведении из коматозного состояния. В анамнезе – сахарный диабет. Скончалась в стационаре через 2 дня, куда поступила в коматозном состоянии. Глюкоза крови больной в стационаре при поступлении 44,7 ммоль/л. В динамике наблюдения содержание глюкозы крови сохранялось от 13,0 до 20,9 ммоль/л.

При исследовании биологического материала установлено: содержание ГНВ – 9,9 мкмоль фг/г Нв, содержание глюкозы в сыворотке крови – 4,5 ммоль/л; в СТ глаза – 14,1 ммоль/л; содержание лактата, соответственно, в сыворотке крови – 55,3 и в СТ глаза – 27,0 ммоль/л.

В данном примере повышенное содержание ГНВ свидетельствует о наличии при жизни у пострадавшей субкомпенсированного СД. Содержание глюкозы в СТ глаза выше 9 ммоль/л, но ниже 17 ммоль/л, что свидетельствует о состоянии прекомы.

Пример 2. Труп мужчины О., 62 лет. Диагноз – острый инфаркт миокарда. Острая сердечная недостаточность. Дорожно-транспортное происшествие (находился за управлением машиной).

При биохимическом исследовании секционного материала установлено: содержание ГНВ – 19,5 мкмоль фг/г Нв, содержание глюкозы в сыворотке крови – 10,7 ммоль/л; в СТ глаза – 9,0 ммоль/л, в моче – 165,0 ммоль/л. Содержание лактата, соответственно, в сыворотке крови – 34,7, в СТ глаза – 25,0, в моче – 5,5 ммоль/л.

В данном примере содержание ГНВ повышено, что свидетельствует о наличии при жизни у пострадавшего декомпенсированного СД. Содержание глюкозы в СТ глаза 9,0 ммоль/л (ниже 17 ммоль/л) и высокое содержание глюкозы в моче свидетельствуют о состоянии прекомы. Развитие прекоматозного состояния привело к потере сознания, что и послужило причиной дорожно-транспортного происшествия.

Пример 3. Труп мужчины К., 56 лет. Диагноз - Утопление в пресной воде по аспирационному типу. Обнаружен дома в ванне с водой. На вскрытии характерная морфологическая картина.

При биохимическом исследовании секционного материала установлено: содержание гликогемоглобина 20,1 мкмоль фруктозы на грамм гемоглобина (референтный интервал — до 7,0), глюкозы в цельной крови — 16,5 ммоль/л, в моче — 64,3 ммоль/л, в стекловидном теле глаза — 12,1 ммоль/л. Содержание ацетоацетата в моче 12,0 ммоль/л, в стекловидном теле глаза — 1,0 ммоль/л.

В данном примере содержание ГНВ резко повышено, что также свидетельствует о наличии при жизни заболевания сахарный диабет. Содержание глюкозы в СТ глаза выше 9,0 ммоль/л, но ниже 17 ммоль/л, также свидетельствует о состоянии прекомы, которая стала провоцирующим фактором утопления, ввиду оглушенности и/или сопора.

7.2 Лактат стекловидного тела глаза – маркер антемортальной гипогликемии

Изучено содержание глюкозы и лактата в СТ глаза от 12 трупов людей, скончавшихся в результате гипогликемической комы и 176 с другими причинами смерти. Содержание лактата в СТ глаза изменялось в зависимости от танатогенеза (таблица 31, рисунок 32). Контрольную группу составили 42 человека, скончавшиеся в результате ОИМ, не страдавшие при жизни СД.

Снижение лактата в СТ глаза наблюдалось у лиц, скончавшихся от травм, острых отравлений, механической асфиксии, что связано с более коротким агональным периодом. Наибольшее снижение лактата отмечено у лиц, с гипогликемической комой, болевших при жизни СД, а также у лиц, не имевших при жизни данного заболевания.

Достоверное увеличение содержания лактата в СТ глаза установлено только в группе больных СД с синдромом ЭИ при наличии глюкозы в СТ.

При гипогликемической коме в половине случаев лактат в СТ глаза не определялся, а наибольшее содержание лактата составило 9,8 ммоль/л (у больной с декомпенсированным СД, лактат крови при этом составил 13,1 ммоль/л). Исходя из этого, нижней границей содержания лактата в СТ глаза было условно принято 10,0 ммоль/л.

Анализируя низкое содержание лактата (менее 10 ммоль/л) в других группах наблюдений отмечено два случая при механической асфиксии (повешение), что может быть связано с особенностями танатогенеза и в четырех случаях при травмах, что также отражает короткий агональный период.

Таблица 31 – Содержание лактата и глюкозы в стекловидном теле глаза в зависимости от танатогенеза

Причина смерти	n	лактат M ± m (ммоль/л)	лактат min – Max (ммоль/л)	p	глюкоза M ± m (ммоль/л)
Контроль	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					

В одном случае у больной с декомпенсированным СД и синдромом ЭИ также отмечен низкий уровень лактата, что можно оценить как развитие гипогликемии на фоне хронической ПН. Исключив данные наблюдения, наименьшее содержание лактата (при отсутствии глюкозы в СТ глаза) составило при травмах 11,6 ммоль/л, при механической асфиксии – 11,3 ммоль/л, у больных

СД с ЭИ – 18,1 ммоль/л. Отсутствие глюкозы и низкое содержание лактата в СТ глаза отражает недостаток глюкозы и лактата в крови в антемортальном периоде.

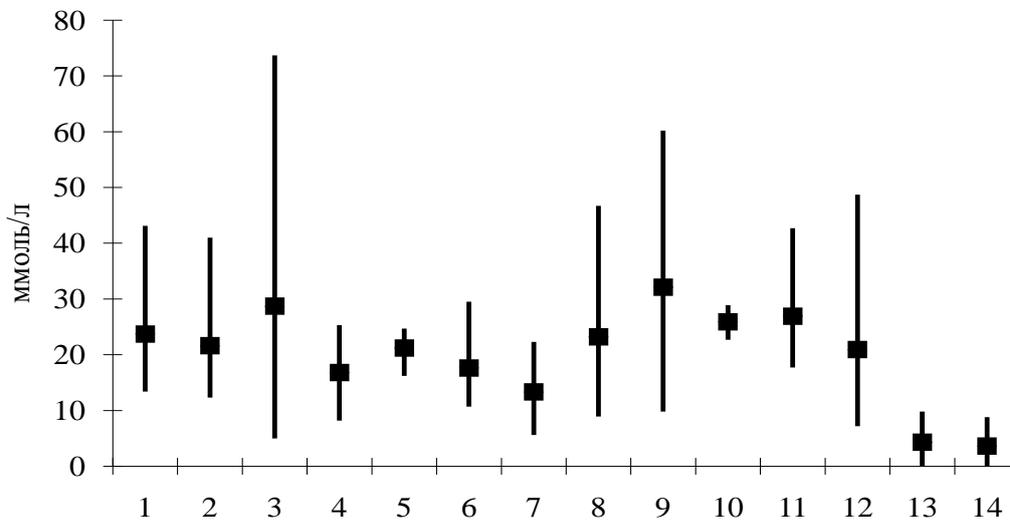


Рисунок 32 – Содержание лактата в стекловидном теле глаза в зависимости от причины смерти

Цифры по оси абсцисс: 1 – острый инфаркт миокарда, 2 – острый инфаркт миокарда + СД, 3 – острый инфаркт миокарда + СД + глюкоза в стекловидном теле, 4 – травмы, 5 – острое нарушение мозгового кровообращения, 6 – отравления, 7 – механическая асфиксия, 8 – эндогенная интоксикация + СД, 9 – эндогенная интоксикация + СД + глюкоза в стекловидном теле, 10 – эндогенная интоксикация без СД, 11 – гиперосмолярная (гипергликемическая) кома, 12 – диабетический кетоацидоз, 13 – гипогликемическая кома + СД, 14 – гипогликемическая кома без СД. По оси ординат: содержание лактата (ммоль/л) в стекловидном теле глаза.

Таким образом, увеличение лактата в СТ глаза отражает длительность агонального периода. Содержание лактата в СТ глаза ниже 10 ммоль/л при отсутствии глюкозы является маркером гипогликемической комы, как у больных СД, так и у лиц, не имевших при жизни данного заболевания. Выявленный показатель является основным тестом постмортальной диагностики гипогликемической комы, наряду с аналогичными показателями в крови.

Примеры конкретного выполнения.

Пример 1. Труп мужчины Т., 25 лет. Предварительный диагноз – причина смерти не установлена. Постмортальный период 5 суток. Содержание алкоголя в крови - 1,9 ‰.

Содержание в цельной крови глюкозы – 0,0 ммоль/л, лактата – 8,0 ммоль/л. Содержание в СТ глаза глюкозы – 0,0 ммоль/л, лактата – 3,5 ммоль/л. В данном примере отсутствие глюкозы в крови связано с длительным постмортальным периодом. Вместе с тем установлено также и низкое содержание лактата в крови. В СТ глаза выявлены аналогичные изменения - глюкоза не определяется, а содержание лактата резко снижено. Полученные данные свидетельствуют о наличии гипогликемической комы у пострадавшего в антемортальном периоде и подтверждают механизм танатогенеза.

Пример 2. Труп мужчины Б., 40 лет. Диагноз – острый инфаркт миокарда. Скончался в бане. В анамнезе сахарный диабет.

При исследовании установлено: содержание карбоксигемоглобина 5% (в пределах нормальных величин, что исключает острое отравление угарным газом). Наличие этанола в крови и моче не обнаружено.

Содержание ГНВ – 9,8 мкмоль фр / г Нв, что свидетельствует о наличии при жизни у пострадавшего СД, субкомпенсированного.

В крови и СТ глаза глюкоза не определяется. Содержание лактата в периферической венозной крови 20,5 ммоль/л, в СТ глаза – 16,7 ммоль/л. Ацетоацетат в стекловидном теле не определяется.

В данном примере содержание лактата в крови и СТ глаза в пределах нормальных показателей, что исключает у пострадавшего гипогликемическую кому. Отсутствие глюкозы и ацетоацетата в СТ глаза исключает в данном случае и другие диабетические комы. ОИМ был установлен по комплексу дополнительных лабораторных исследований и секционных данных.

7.3 Диагностическое значение содержания ацетоацетата в стекловидном теле глаза и моче в постмортальном периоде

Определение кетоновых тела (в виде ацетоацетата) в СТ глаза проведено от 72 трупов людей, не имевших при жизни СД и 186 больных СД.

Кетоновые тела не выявлены при ОИМ, травмах, механической асфиксии и синдроме ЭИ. Единичные случаи наличия ацетоацетата в СТ глаза установлены в группах больных СД с ОИМ и ЭИ, при этом содержание ацетоацетата не превышало 1,5 ммоль/л.

В группе больных СД, скончавшихся в результате гиперосмолярной некетоацидотической комы (гипергликемической) и в группе с прекоматозным состоянием содержание ацетоацетата наблюдалось в половине всех случаев, но максимальное содержание не превышало 2,0 ммоль/л.

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 с гиперосмолярной кетоацидотической комой (гипергликемия + кетоацидоз). Высокое содержание ацетоацетата отмечено также у лиц без наличия СД при алкогольном кетозе (таблица 32, рисунок 33).

Таким образом, определение содержания кетоновых тел (ацетоацетата) в СТ глаза позволяет оценить танатогенез и провести дифференциальную диагностику как диабетического кетоацидоза, так и алкогольного кетоза.

Изучено также содержание ацетоуксусной кислоты в моче в целях диагностики кетоацидоза при СД. Объектом исследования явилась моча 27 больных СД и 41 лиц, не имевших при жизни данного заболевания. Среди больных СД шесть человек скончались в результате гиперосмолярной (гипергликемической) комы, 6 – в результате кетоацидотической комы, 2 – гипогликемической комы, 10 – от сердечной патологии и 3 от отравлений (алкоголь и лекарственные вещества). Среди лиц, не имевших в анамнезе СД, 37 человек скончались в результате ОИМ, которые составили контрольную группу, и

4 человека составили группу сравнения – при остром отравлении этанолом (таблица 33, рисунок 34).

Таблица 32 – 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					

В контрольной группе и в группе больных СД содержание ацетоацетата в моче было минимальным и в подавляющем большинстве случаев не превышало 1,0 ммоль/л, за исключением 1 случая в группе больных СД (3,5 ммоль/л) и в 2 случаях контрольной группы (1,5 и 4,5 ммоль/л).

Таблица 33 – Содержание ацетоуксусной кислоты в моче больных сахарным диабетом при диабетических комах

--	Контроль	Группа сравнения	Сахарный диабет	Гиперосмолярная кома	Кетоацидотическая кома	Сахарный диабет + отравление	Гипогликемическая кома
n	37	4	10	6	6	3	2
n ₁	5	4	4	5	6	3	2
min – Max (ммоль/л)	0,0 – 4,5	1,0 – 4,0	0,0 – 3,5	0,0 – 12,5	1,5 – 12,5	2,5 – 7,5	0,5 – 1,0
M ± m (ммоль/л)	0,20 ± 0,10	2,13 ± 0,81	0,55 ± 0,28	3,08 ± 1,84	7,25 ± 1,91	5,33 ± 1,64	---
p	---	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,01	---
p	< 0,05	---	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	---
p	> 0,05	> 0,05	---	> 0,05	< 0,01	< 0,05	---
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	---	> 0,05	> 0,05	---
p	< 0,001	< 0,05	< 0,01	> 0,05	---	> 0,05	---
p	< 0,01	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	---	---
Примечание – n ₁ – количество случаев с положительным результатом							

Достоверное увеличение показателя по сравнению с контрольной группой выявлено в группах больных СД, скончавшихся в результате кетоацидотической комы и в результате отравлений. Наибольшее содержание ацетоацетата в моче – $7,25 \pm 1,91$ ммоль/л наблюдалось у больных СД при кетоацидотической коме. Достаточно высокое содержание ацетоацетата - $5,33 \pm 1,64$ ммоль/л отмечено также в группе больных СД с отравлениями. Содержание ацетоацетата в моче в группе больных СД при гиперосмолярной коме не достоверно по отношению ко всем сравниваемым группам.

Во всех исследованных группах отмечался широкий диапазон содержания ацетоацетата в моче.

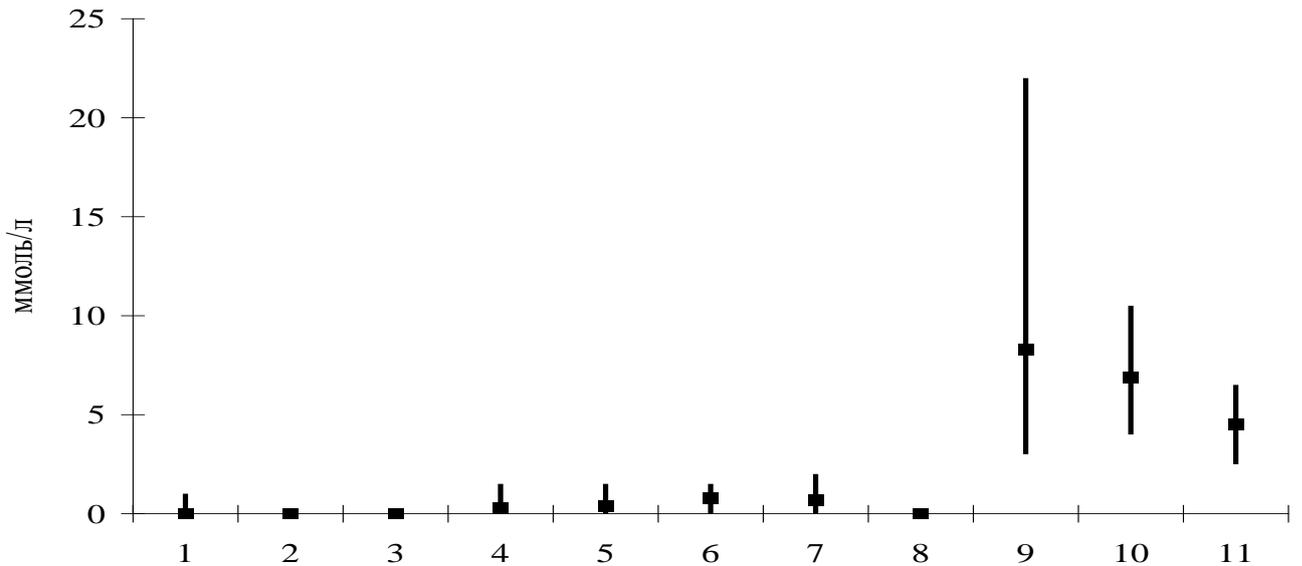


Рисунок 33 – Содержание ацетоацетата в стекловидном теле глаза при кетозе

Цифры по оси абсцисс: 1 – острый инфаркт миокарда, 2 – травмы, асфиксия, 3 – синдром эндогенной интоксикации, 4 – острый инфаркт миокарда + СД, 5 – синдром эндогенной интоксикации + СД, 6 – гиперосмолярная некетоацидотическая кома, 7 – диабетическая прекома, 8 – гипогликемическая кома, 9 – гиперосмолярная кетоацидотическая кома, 10 – кетоацидотическая кома, 11 – алкогольный кетоз. По оси ординат: содержание ацетоацетата (ммоль/л) в стекловидном теле глаза.

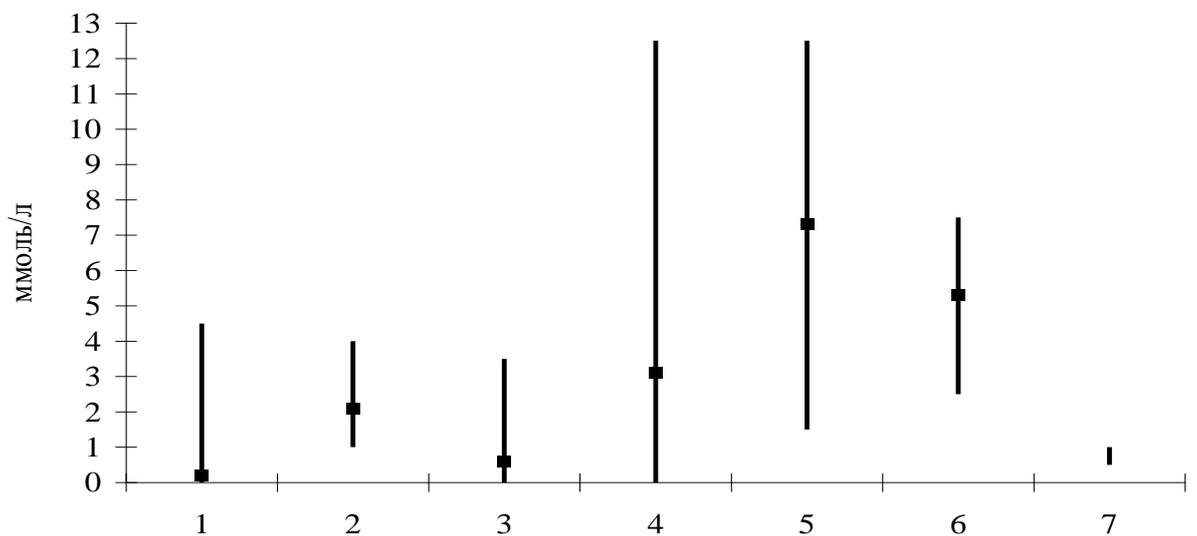


Рисунок 34 – Содержание ацетоуксусной кислоты в моче больных сахарным диабетом при диабетических комах

Цифры по оси абсцисс: 1 – контроль; 2 – группа сравнения; 3 – сахарный диабет; 4 – гиперосмолярная кома; 5 – кетоацидотическая кома; 6 – СД+ отравления; 7 – гипогликемическая кома. По оси ординат: содержание ацетоуксусной кислоты (ммоль/л) в моче.

Таким образом, установлено, что оценка только одного показателя - содержания ацетоуксусной кислоты в моче - для диагностики кетоацидоза малоинформативна, так как увеличение ацетоацетата в моче наблюдается при различных состояниях организма.

Примеры конкретного выполнения.

Пример 1. Труп мужчины К., 45 лет. Диагноз – сахарный диабет. Кетоацидотическая кома. Скончался в приемном отделении стационара.

При исследовании установлено: содержание ГНВ крови 9,4 мкмоль фр / г Нв, что подтверждает СД у пострадавшего. Содержание глюкозы в крови, СТ глаза и моче, соответственно: 0,0 – 2,2 – 16,9 ммоль/л, содержание лактата: 37,0 – 22,3 – 8,2 ммоль/л; содержание ацетоацетата в СТ глаза и моче: 10,5 – 12,5 ммоль/л.

В данном примере содержание ацетоацетата резко повышено как в СТ глаза, так и в моче, что подтверждает диагноз. Вместе с тем содержание глюкозы в СТ повышено незначительно и соответствует обычным показателям для больных СД, исключая наличие гипергликемии.

Пример 2. Труп мужчины К., 33 лет. Диагноз – сахарный диабет. Гиперосмолярная кетоацидотическая кома.

При исследовании установлено: содержание ГНВ крови 12,6 мкмоль фр / г Нв, что подтверждает наличие СД у пострадавшего и свидетельствует о тяжести заболевания – декомпенсированном течении болезни. Содержание глюкозы в крови, СТ глаза и моче, соответственно: 14,0 – 16,4 – 579,5 ммоль/л, содержание лактата: 37,9 – 14,2 – 6,1 ммоль/л; содержание ацетоацетата в СТ глаза и моче: 7,0 – 2,5 ммоль/л.

В данном примере установлено резко повышенное содержание глюкозы и ацетоацетата в СТ глаза, что подтверждает диагноз и свидетельствует о танатогенезе гиперосмолярной кетоацидотической комы. Высокое содержание глюкозы в крови и моче являются дополнительными признаками антемортальной гипергликемии, в то время как концентрация ацетоацетата в моче умеренная.

Пример 3. Труп женщины Д., 78 лет. Диагноз – сахарный диабет. Острый инфаркт миокарда. Хроническая ишемическая болезнь сердца. Скончалась дома.

При исследовании установлено: содержание ГНВ крови 5,6 мкмоль фр / г Нв – в пределах нормальных величин (до 7,0 мкмоль фр / г Нв), что исключает наличие СД при жизни у пострадавшей. Содержание глюкозы в крови, СТ глаза и моче, соответственно: 0,9 – 0,4 – 1,1 ммоль/л, содержание лактата: 53,7 – 52,0 – 52,5 ммоль/л, содержание ацетоацетата: в СТ глаза не определяется, в моче – 7,5 ммоль/л.

В данном примере наличие ацетоацетата в моче не может быть использовано в качестве диагностического признака. Незначительное повышение содержания глюкозы в СТ глаза свидетельствует об антемортальной гипергликемии, что может быть обусловлено многими причинами, в частности, особенностями танатогенеза. Высокое содержание лактата в крови и стекловидном теле глаза свидетельствует о длительном агональном периоде, что могло быть обусловлено декомпенсацией сердечной деятельности. Таким образом, состояние кетоза у пострадавшей в антемортальном периоде исключается.

Пример 4. Труп женщины Х., 72 лет. Диагноз – сахарный диабет. Острый инфаркт миокарда. Хроническая ишемическая болезнь сердца. Скончалась в стационаре.

При исследовании установлено: содержание ГНВ крови 14,1 мкмоль фр / г Нв, что подтверждает наличие СД у пострадавшей и свидетельствует о тяжести заболевания – декомпенсированном течении болезни. Содержание глюкозы в крови, СТ глаза и моче, соответственно: 3,0 – 5,9 – 38,3 ммоль/л, содержание лактата: 63,5 – 27,5 – 4,7 ммоль/л; содержание ацетоацетата: в СТ глаза не определяется, в моче – 0,5 ммоль/л.

В данном примере содержание ацетоацетата в моче, глюкозы в СТ глаза незначительное, что соответствует обычному течению заболевания и исключает наличие диабетических ком.

7.4 Содержание пептидов «средней молекулярной массы» в стекловидном теле глаза

Проведено параллельное исследование сыворотки крови и СТ глаза от 68 трупов людей, страдавших при жизни СД и 32 – не имевших в анамнезе данного заболевания. Группу контроля составили 17 человек, скончавшихся в результате ОИМ. Синдром ЭИ (почечная недостаточность, ожоговая болезнь) был диагностирован у 28 больных СД и 15 человек без СД (таблица 34).

В СТ глаза больных СД без ЭИ содержание ПСММ оказалось выше, чем у лиц контрольной группы. При наличии синдрома ЭИ как у больных СД, так и у лиц без данного заболевания уровень ПСММ в СТ глаза был достоверно выше ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой и группой больных СД без синдрома ЭИ (таблица 34, рисунок 35).

При содержании ПСММ в сыворотке крови лиц контрольной группы не более 2,88 г/л, содержание ПСММ в СТ глаза (за исключением 1 случая) оказалось ниже 0,55 г/л. В то же время, в группе больных СД наблюдался широкий интервал значений ПСММ в СТ глаза и в половине случаев этот показатель был выше чем в контрольной группе, но не превышал 0,90 г/л.

Таблица 34 – Содержание пептидов «средней молекулярной массы» в стекловидном теле глаза

Группа наблюдений	n	$M \pm m$ (г/л)	min – Max (г/л)	p	p ₁	p ₂
Контроль	17	0,36 ± 0,04	0,10 – 0,60	---	< 0,001	< 0,05
Эндогенная интоксикация	15	1,18 ± 0,08	0,73 – 1,72	< 0,001	---	< 0,001
Сахарный диабет	40	0,49 ± 0,04	0,08 – 0,90	< 0,05	< 0,001	---
Сахарный диабет + ЭИ	28	1,93 ± 0,29	0,68 – 9,08	< 0,001	< 0,02	< 0,001
Примечание – p – по сравнению с контрольной группой p ₁ – по сравнению с эндогенной интоксикацией p ₂ – по сравнению с группой больных СД						

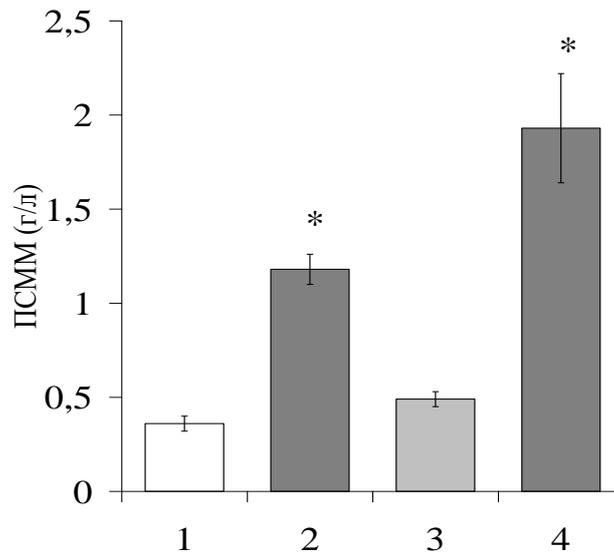


Рисунок 35 – Содержание пептидов «средней молекулярной массы» в стекловидном теле глаза

Цифры по оси абсцисс: 1 – контроль, 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 отношению к контролю.

При проведении сравнительного исследования содержания ПСММ между сывороткой крови и СТ глаза установлена прямопропорциональная зависимость как у лиц без СД, так и у больных СД (рисунок 36). Коэффициенты корреляции составили в контрольной группе – $r = 0,513$, при синдроме ЭИ – $r = 0,426$. У больных СД коэффициенты корреляции оказались, соответственно, $r = 0,447$, при синдроме ЭИ – $r = 0,766$.

Таким образом, наблюдается прямопропорциональная зависимость между содержанием ПСММ в сыворотке крови и СТ глаза. Исследуемый параметр – содержание ПСММ в СТ глаза – сохраняет свою значимость в течение длительного постмортального периода. При наличии синдрома ЭИ отмечается статистически значимое повышение содержания ПСММ в СТ глаза ($p < 0,01$).

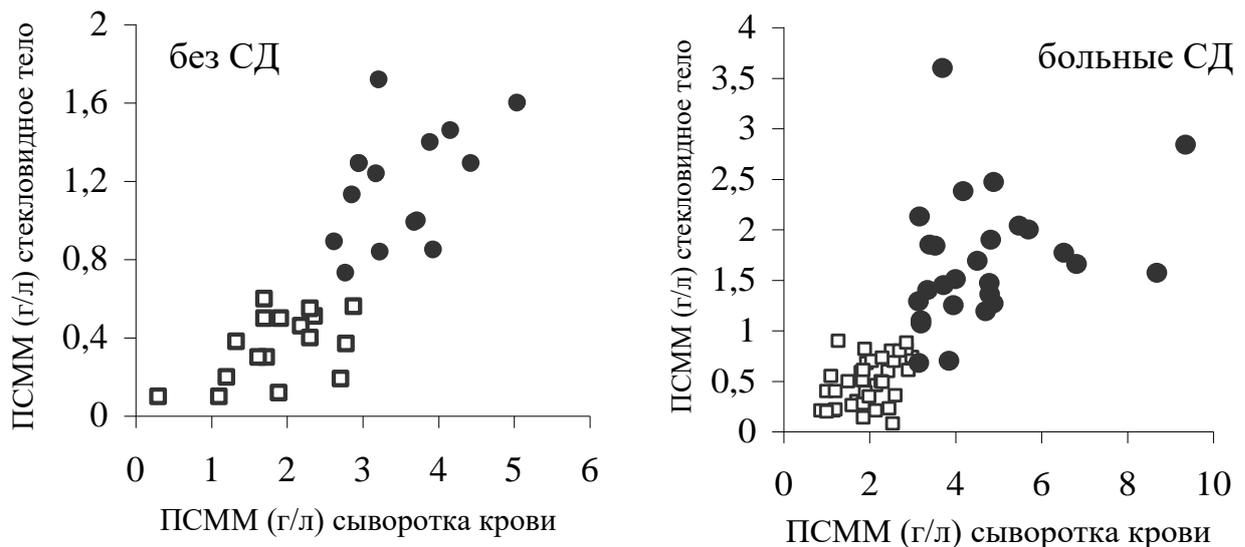


Рисунок 36 – Зависимость содержания пептидов «средней молекулярной массы» в стекловидном теле глаза от содержания пептидов «средней молекулярной массы» в крови

□ – без синдрома эндогенной интоксикации, ● – синдром эндогенной интоксикации

Примеры конкретного выполнения.

Пример 1. Труп женщины Б., 58 лет. Диагноз – острое отравление неустановленным ядом. Скончалась в стационаре.

При исследовании установлено: содержание ПСММ в сыворотке крови – 6,01 г/л, в СТ глаза – 1,13 г/л.

В данном примере содержание ПСММ в сыворотке крови резко повышено по сравнению с нормальными показателями (см. главу 6), в СТ глаза также отмечается высокое содержание ПСММ. Наличие синдрома ЭИ обусловлено развитием ПН.

Пример 2. Труп мужчины М., 41 лет. Диагноз – ожоговая болезнь. Скончался в стационаре.

При исследовании установлено: содержание ПСММ в сыворотке крови – 3,51 г/л, в СТ глаза – 0,60 г/л.

В данном примере содержание ПСММ в сыворотке крови резко повышено по сравнению с нормальными показателями (см. главу 6), в СТ глаза относительно низкое содержание ПСММ. Наличие синдрома ЭИ обусловлено массивным разрушением белковых структур.

Пример 3. Труп мужчины К., 56 лет. Диагноз – острый инфаркт миокарда. Хроническая ишемическая болезнь сердца.

При исследовании установлено: содержание ПСММ в сыворотке крови – 1,91 г/л, в СТ глаза – 0,49 г/л.

В данном примере содержание ПСММ в сыворотке крови соответствует нормальным показателям (см. главу 6), в СТ глаза – на границе по сравнению с показателями при ЭИ. Наличие синдрома ЭИ не установлено.

Пример 4. Труп мужчины Б., 40 лет. Диагноз - острое отравление алкоголем (содержание этанола в крови 5,1 ‰, в моче – 5,2 ‰).

При исследовании - содержание ПСММ в сыворотке крови – 1,49 г/л, в СТ глаза – 0,24 г/л.

В данном примере содержание ПСММ как в сыворотке крови, так и в СТ глаза в пределах нормальных величин, ниже по сравнению с показателями при ЭИ. Наличие синдрома ЭИ не выявлено.

7.5 Содержание креатинина в стекловидном теле глаза

Проведено исследование содержания креатинина в СТ глаза от 68 трупов людей, страдавших при жизни СД и 32 – не имевших при жизни данного заболевания. Среди больных СД и в группе лиц без СД ПН (осложнение ожоговой болезни, острая и хроническая ПН) установлена соответственно у 28 и 15 человек. Группу контроля составили лица с ОИМ.

Содержание креатинина в СТ глаза контрольной группы не превышало 110 мкмоль/л и не отличалось от группы больных СД. При наличии ПН, особенно в случаях хронической ПН, содержание креатинина было резко увеличено как у больных СД, так и у лиц без данного заболевания (рисунок 37, таблица 35).

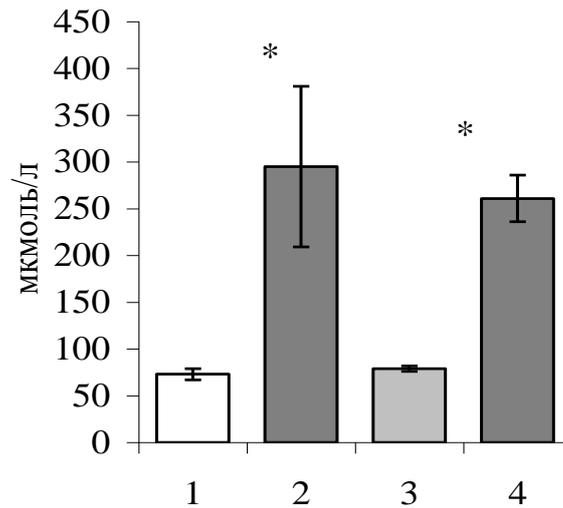


Рисунок 37 – Содержание креатинина в стекловидном теле глаза

Цифры по оси абсцисс: 1 – контроль, 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 отношению к контролю.

Таблица 35 – Содержание креатинина в стекловидном теле глаза

Группа наблюдений	n	M ± m (мкмоль/л)	min – Max (мкмоль/л)	p	p ₁	p ₂
Контроль	17	73 ± 6	33 – 110	---	< 0,001	> 0,5
Почечная недостаточность	15	295 ± 86	111 – 1309	< 0,001	---	< 0,001
Сахарный диабет	40	79 ± 3	28 – 113	> 0,5	< 0,001	---
Сахарный диабет + ПН	28	261 ± 25	117 – 664	< 0,001	> 0,5	< 0,001

Примечание – p – по сравнению с контрольной группой
p₁ – по сравнению с почечной недостаточностью
p₂ – по сравнению с группой больных СД

При проведении сравнительного исследования содержания креатинина между сывороткой крови и СТ глаза установлена прямопропорциональная зависимость как у лиц без СД, так и у больных СД только при наличии синдрома ЭИ (рисунок 38). Сильная степень корреляции установлена у лиц без СД, при наличии данного заболевания корреляция оказалась удовлетворительная.

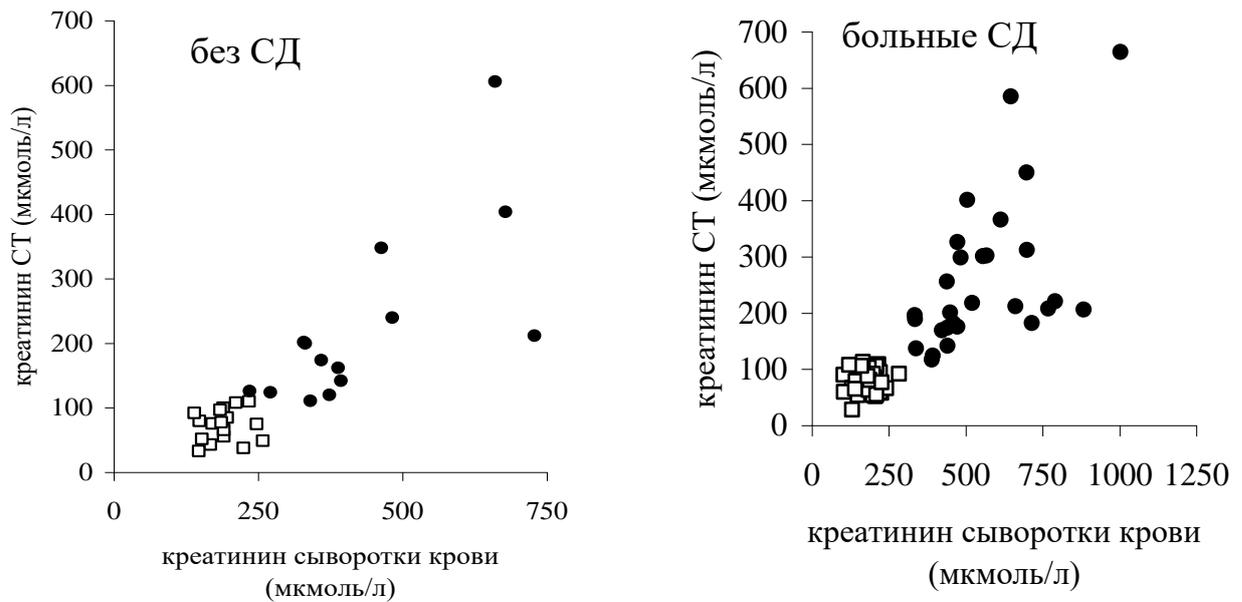


Рисунок 38 – Зависимость содержания креатинина в стекловидном теле глаза от содержания креатинина в сыворотке крови

□ – без нарушения функции почек, ● – почечная недостаточность

Коэффициенты корреляции составили, соответственно, $r = 0,953$ и $r = 0,555$. В контрольной группе и в группе больных СД без синдрома ЭИ зависимости не обнаружено. Коэффициенты корреляции оказались в контрольной группе $r = 0,103$, при СД – $r = 0,058$.

Таким образом, биохимический анализ СТ глаза может быть использован для диагностики ПН в постмортальном периоде. Необходимо учитывать комплекс показателей – содержание креатинина и ПСММ как в сыворотке крови, так и в СТ глаза.

Примеры конкретного выполнения.

Пример 1. Труп женщины М., 51 лет. Диагноз – хроническая почечная недостаточность. Скончалась в стационаре.

При исследовании установлено: содержание креатинина в сыворотке крови – 2101 мкмоль/л; в СТ глаза – 1309 мкмоль/л. Содержание ПСММ, соответственно, в сыворотке крови – 2,95 г/л и в СТ глаза – 1,29 г/л.

В данном примере содержание креатинина в сыворотке крови резко повышено по сравнению с нормальными показателями (см. главу 6), в стекловидном теле глаза также отмечается высокое содержание креатинина. Содержание ПСММ увеличено как в сыворотке крови, так и СТ глаза. Наличие синдрома ЭИ обусловлено хронической почечной недостаточностью.

Пример 2. Труп женщины О., 79 лет. Диагноз – острый инфаркт миокарда. Хроническая ишемическая болезнь сердца. Сахарный диабет. Скончалась в стационаре.

При исследовании установлено: содержание ГНВ – 12,0 мкмоль фр / г Нв; глюкоза в крови и СТ глаза не определяется, содержание лактата, соответственно, в сыворотке крови – 45,8, в СТ глаза – 36,0 ммоль/л. Содержание креатинина в сыворотке крови – 334 мкмоль/л; в СТ глаза – 196 мкмоль/л. Содержание ПСММ, соответственно, в сыворотке крови – 4,18 г/л и в СТ глаза – 2,38 г/л.

В данном примере наличие СД у пострадавшей подтверждено высоким уровнем ГНВ, наличие диабетических ком исключено (содержание глюкозы и лактата в пределах нормальных величин). Содержание креатинина в сыворотке крови и СТ глаза повышено по сравнению с нормальными показателями. Содержание ПСММ также увеличено как в сыворотке крови, так и СТ глаза. Наличие синдрома ЭИ обусловлено почечной недостаточностью.

Пример 3. Труп женщины В., 58 лет. Диагноз – острый инфаркт миокарда. Сахарный диабет. Скончалась в помещении банка.

При исследовании установлено: содержание ГНВ – 10,7 мкмоль фр / г Нв; глюкоза в крови не определяется, в СТ глаза – 0,6 ммоль/л, содержание лактата, соответственно, в сыворотке крови – 48,0 и СТ глаза – 16,5 ммоль/л. Содержание креатинина в сыворотке крови – 241 мкмоль/л, в СТ глаза – 66 мкмоль/л. Содержание ПСММ, соответственно, в сыворотке крови – 2,51 г/л и СТ глаза – 0,73 г/л.

В данном примере наличие СД у пострадавшей подтверждено высоким показателем ГНВ, диабетические комы исключены. Содержание креатинина в

сыворотке крови и СТ глаза, также как и содержание ПСММ в пределах нормальных величин. ПН и синдром ЭИ исключены.

7.6 Биохимический анализ стекловидного тела глаза при скрининговых исследованиях в случаях скоропостижной смерти

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 больных, стоявших при жизни на учете с заболеванием СД и 418 лиц пожилого возраста без данного заболевания.

Проведен биохимический анализ крови и СТ. В крови определяли содержание гликогемоглобина, в СТ содержание глюкозы и лактата. Среди больных СД наличие гипогликемической комы установлено у 96 пострадавших, что составило 4,2%. Среди лиц без данного заболевания гипогликемическая кома установлена у 48 умерших, что составило 11,5% (Таблица 36).

Таблица 36 – Встречаемость гипогликемической комы у лиц без наличия сахарного диабета

Возрастная группа	n	n1	%	A
менее 51	15	2	13,3	
51 - 55	14	2	14,3	
56 - 60	25	2	8,0	
61 - 65	45	5	11,1	2,3 / -
66 - 70	72	9	12,5	
71 - 75	45	8	17,8	0,6 / 0,2
76 - 80	70	6	8,6	
81 - 85	66	9	13,6	0,5 / 0,0
86 - 90	48	4	8,3	
более 90	18	1	5,5	
ВСЕГО	418	48	11,5	

n – количество наблюдений, n1 – наличие гипогликемической комы, A – концентрация этанола в г/л (кровь/моча) при гипогликемической коме

Установлено, что у больных СД, скончавшихся в результате гипогликемической комы, наличие этанола в организме выявлено в 12 случаях (12,5%). При этом концентрация этанола в крови выше 2,1‰ отмечена в 3 случаях. Среди лиц без наличия СД в состоянии алкогольного опьянения при наступлении смерти в результате гипогликемической комы находилось 3 человека (6,2%), соответственно с умеренной концентрацией этанола только 1. Следовательно, подавляющее большинство скончавшихся лиц были трезвыми.

Проведен сравнительный анализ смертности больных СД за последние два десятилетия. Для статистического сравнения были взяты данные до 2005 года (90 случаев) и за 2014-2015 года (96 случаев). Установлено резкое снижение смертности за последнее десятилетие (с 42,2% до 25,0%) в результате диабетических ком (рисунок 39).

В структуре смертности от диабетических ком отмечается снижение частоты наступления смерти больных СД в результате гиперосмолярной (с 28,9% до 12,5%) и гипогликемической ком (с 8,9% до 2,1%), в то время как смертность в результате кетоацидоза резко возросла (с 4,4% до 10,4%). При этом прекоматозные состояния отмечены только в последние годы. Данная тенденция продолжает наблюдаться и за последний период (2017-2020 г.г.). Полученные данные можно объяснить улучшением диагностики, лечения и профилактики осложнений сахарного диабета среди населения.

При анализе структуры смертности больных СД за 2017 – 2020 г.г. при скрининговом исследовании установлено, что в результате диабетических ком скончалось 692 человека из 4444, что составило 15,6% (таблица 37, рисунок 40). При этом прекоматозные состояния (развитие гиперосмолярной некетацидотической комы) и сама кома наблюдались в большинстве случаев (7,7%).

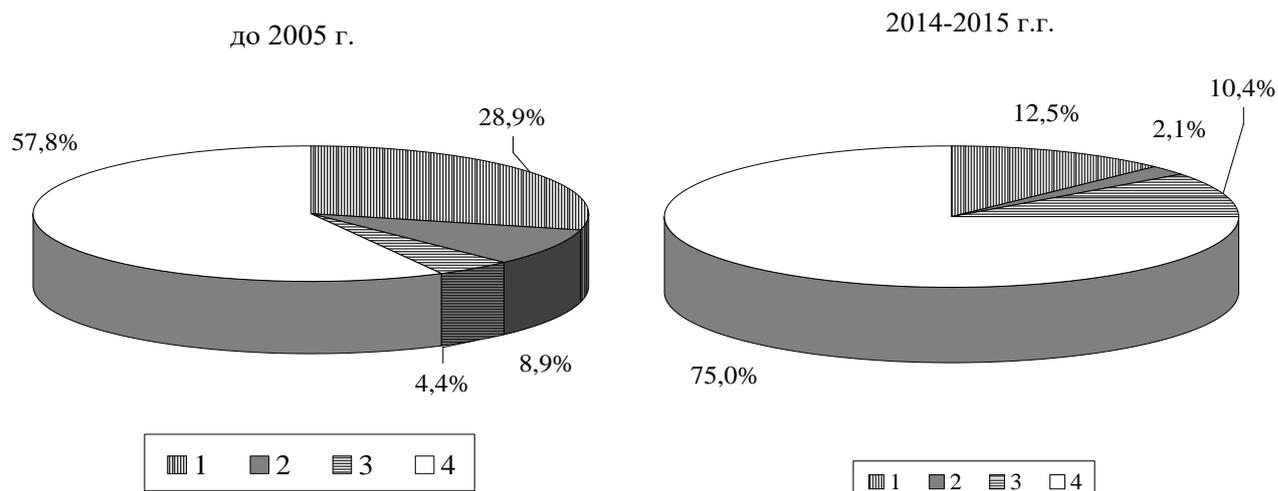
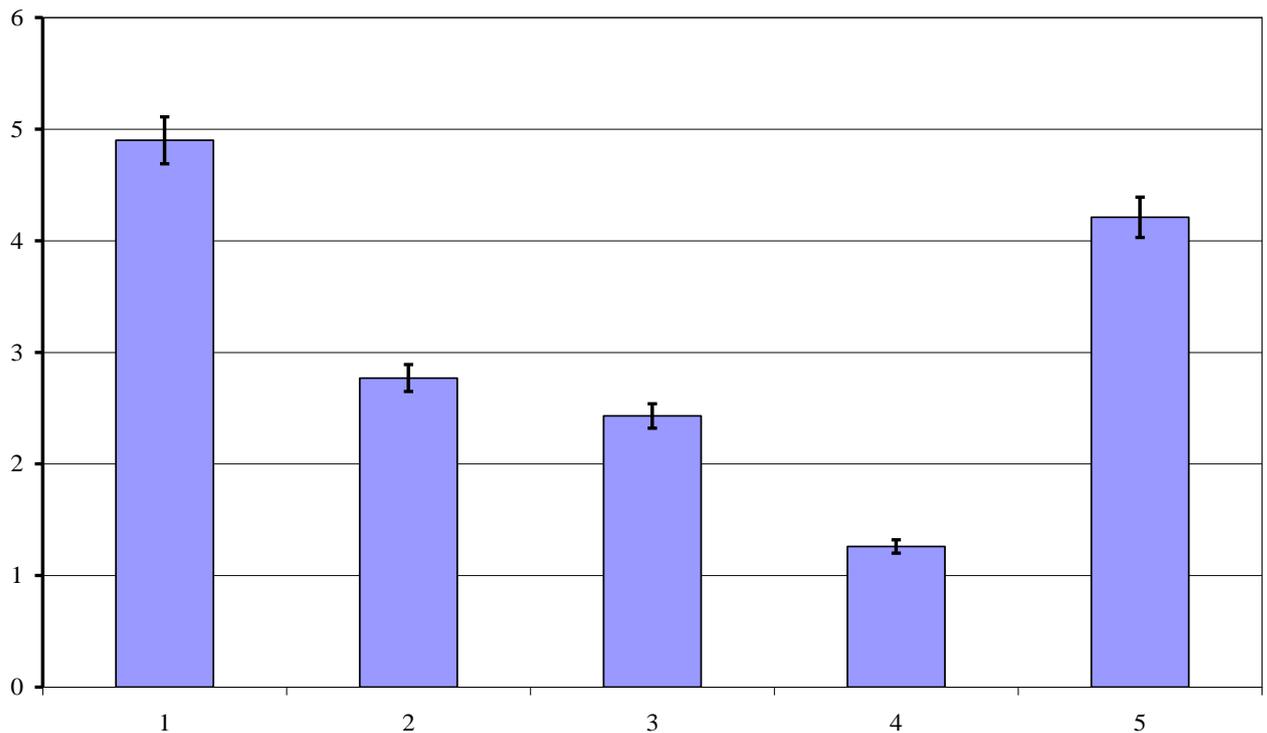


Рисунок 39 – Структура смертности больных сахарным диабетом в результате диабетических ком

1 – гиперосмолярная кома, 2 – гипогликемическая кома, 3 – кетоацидотическая кома, 4 – прочие нозологии.

Таблица 37. Структура смертности больных сахарным диабетом в результате диабетических ком

	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	Всего
Причина смерти	836	1230	854	1524	4444
Прекоматозное состояние	7,4% (62)	5,4% (67)	1,5% (13)	5,0% (76)	4,9% (218)
Гиперосмолярная некетоацидотическая кома	3,6% (30)	2,0% (25)	3,7% (32)	2,4% (36)	2,8% (123)
Гиперосмолярная кетоацидотическая кома	2,6% (22)	2,4% (29)	3,0% (36)	1,3% (21)	2,4% (108)
Кетоацидотическая кома	1,2% (10)	1,3% (16)	1,2% (10)	1,3% (20)	1,3% (56)
Гипогликемическая кома	3,2% (27)	3,0% (37)	4,4% (38)	5,6% (85)	4,2% (187)
ИТОГО	18,1% (151)	14,1% (174)	15,1% (129)	15,6% (238)	15,6% (692)



Цифры по оси абсцисс: 1 –диабетическая прекома, 2 – гиперосмолярная некетоацидотическая кома, 3 – гиперосмолярная кетоацидотическая кома, 4 – кетоацидотическая кома, 5 – гипогликемическая кома.

Рисунок 40. Структура диабетических ком и 95% доверительный интервал.

Таким образом, биохимический анализ СТ глаза может быть использован при скрининговом исследовании трупов без видимых признаков насильственной смерти для диагностики ком (гипергликемической, кетоацидотической, гипогликемической) при СД, а также для диагностики ком у лиц без данного заболевания (алкогольный кетоз, гипогликемия). Рекомендовано использовать СТ глаза для установления синдрома ЭИ (в результате почечной недостаточности, отравлениях деструктивными ядами, синдроме сдавления тканей). Определение глюкозы в СТ глаза может быть использовано при дифференциальной диагностике между суицидом и убийством при механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей. Данные исследования рекомендуется использовать в судебно-медицинской практике, что позволяет объективно оценить танатогенез.

Результаты данной главы представлены в следующих публикациях:

1. 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.
2. Акимов, П.А. Содержание ацетоуксусной кислоты в моче больных сахарным диабетом в постмортальном периоде / П.А. Акимов // Научная сессия ПГМА: Мат. – Пермь, 2008. – С. 298–300.
3. Акимов, П.А. Использование биохимических методов исследований при проведении судебно-медицинских экспертиз трупов / П.А. Акимов: Метод. рекомендации. – Пермь, 2009. – 28 с.
4. 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.
- 5. 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. – № 3. – С. 150–153.**
6. Акимов, П.А. Диагностика кетоза по биохимическому анализу стекловидного тела глаза / П.А. Акимов, Н.А. Терехина // Проблемы экспертизы в медицине. – 2010. – № 3–4. – С. 30–32.
7. 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.
8. 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.

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

10. 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.

11. 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. – № 9. – С. 119–119.

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

13. 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.

14. 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).

15. 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.

16. 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.

17. 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>

18. 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.

19. 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>

Глава восьмая. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отличие от традиционной клинической биохимии, которая изучает обменные процессы, протекающие в живом организме, постмортальная биохимия исследует процессы, происходящие в мертвом теле [65, 307, 359]. При этом изучаются закономерности развития метаболических процессов умершего человека, проводится сопоставление (корреляция) прижизненных и постмортальных биохимических показателей, изучаются молекулярные процессы танатогенеза, на основании которых проводится поиск диагностических критериев для решения специальных задач танатологии [64, 201].

Внедрение в медицинскую практику современных методов биохимического исследования позволяет объективно проводить дифференциальную диагностику патологических состояний, при этом биохимические методы в ряде случаев являются более предпочтительными по сравнению с другими методами лабораторных исследований, а в отдельных случаях незаменимыми [8]. В клинической практике под термином диагностическая чувствительность метода принято понимать вероятность получения у больного положительного результата теста, а под термином диагностическая специфичность - получение отрицательного результата теста у практически здорового человека [49, 81]. В практической работе выбор применяемых методов в первую очередь зависит от состояния материально-технического оснащения лаборатории и наличия подготовленных кадров. За последние 60 лет истории постмортальной биохимии накопился определенный багаж знаний. Основные возможности использования биохимических исследований в диагностических целях изложены и рекомендованы в Приказе № 346н [130]. При этом в последние годы разработаны и другие методы биохимических исследований для постмортальной диагностики [201, 314, 359]. Поиск метаболических маркеров и внедрение дифференциально-диагностических критериев для судебно-медицинской практики остается весьма актуальным.

Статистические данные о заболеваемости и смертности населения имеют ориентировочное значение. Связано это с тем, что в большинстве стран, особенно развивающихся, информация о структуре причинных факторов смертности ненадежная [104]. Даже в странах с хорошо развитой статистической методологией, в том числе и в нашей стране, нельзя забывать об артефактах, обусловленных разницей в практике диагностики в разных регионах страны, уровне диагностики, квалификации врачей, особенностях постановки диагноза, наличии соответствующей материально-технической базы. Данные положения влияют на выбор и шифровку основной причины смерти, которая, в отдельных случаях, носит чисто субъективный характер [112, 132, 165].

Целью нашего исследования явился поиск новых биохимических маркеров для разработки способов диагностики причины смерти.

Для этого был изучен ряд показателей углеводного и белкового обмена в биологических тканях и жидкостях организма, которые позволили разработать новые медицинские технологии, выявить биохимические маркеры и предложить их использование для диагностических целей. Работа проведена на секционном материале от 4598 трупов людей с разграничением на группы в зависимости от причины смерти, а также на 39 экспериментальных животных (крысах).

Проведено 15593 биохимических исследований. Было исследовано содержание гликогемаглобина в крови, глюкозы, лактата, креатинина, пептидов «средней молекулярной массы» в крови, моче и стекловидном теле глаза. Изучено содержание фибриногеновой фракции и результаты паракоагуляционных тестов в сыворотке крови, наличие кетоновых тел в СТ глаза и моче. Проведено исследование уровня метаболитов углеводного обмена (гликогена, глюкозы, лактата) в тканях (печени, скелетной мышце и миокарде) крыс и трупов людей.

Известны способы определения метаболитов углеводного обмена (гликогена, глюкозы, молочной кислоты) в биологических тканях (печени, миокарде, скелетной мышце) [39, 117, 129, 134, 162].

Все предложенные способы рассчитаны на проведение анализа в первые сутки после взятия объектов исследования (в течение нескольких часов). Для практических целей необходим больший срок. В постмортальном периоде даже

при хранении образцов в холодильнике происходит изменение показателей углеводного обмена, поэтому рекомендуется замораживать объекты исследования до момента исследования [134]. Транспортировка объектов исследования в данных условиях представляет определенные трудности.

Все способы позволяют определять отдельно в каждой пробе биологического материала только гликоген или суммарное содержание глюкозы и гликогена в тканях, отдельно содержание лактата. Используются неспецифические химические методы определения метаболитов углеводного обмена [59, 117, 129, 134], результаты которых недостоверны.

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»), 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. Кроме того, при проведении исследований кусочки тканей легко освобождаются от фиксатора. Установлена высокая степень дегидратации тканей после фиксирования их в ацетоне и высокая степень вариабельности показателя для каждой ткани – от 55% до 82%. При проведении сравнительного анализа в содержании метаболитов между сырой тканью и фиксированной, с учетом метаболитов в фиксаторе и гидратации ткани, достоверных различий не установлено.

Таким образом, предложенный способ определения метаболитов углеводного обмена в тканях позволяет проводить измерение ряда параметров в одном объекте исследования, 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, сохраняющееся через сутки после острого отравления этанолом. По данным литературы концентрация гликогена в печени при алкогольной интоксикации после однократного интрагастрального введения этанола неоднократно меняется в течение 8 часов независимо от дозы введенного алкоголя [45]. При этом амплитуда колебаний концентрации углеводов в печени наибольшая при введении малых доз, а наименьшая при введении максимальных доз этанола. Также в экспериментах на крысах показано, что при хронической алкогольной интоксикации глюконеогенез в печени из лактата снижается примерно в 3 раза у самок, в то время как у самцов, наоборот, глюконеогенез возрастает почти в пять раз [335]. При хронической алкогольной интоксикации в печени крыс отмечено снижение содержания гликогена и увеличение содержания глюкозы и лактата [101].

Установлено, что содержание гликогена в скелетных мышцах крыс через 24 часа после острой интоксикации этанолом не отличается от контрольной группы. Известно, что концентрация гликогена в скелетных мышцах неоднократно меняется в течение первых 8 часов независимо от дозы введенного алкоголя [54]. При введении малых доз этанола содержание гликогена остается высоким, а при введении больших доз этилового спирта концентрация гликогена снижется. Имеются также данные, что через 6 часов после употребления алкоголя содержание гликогена в скелетных мышцах крыс снижается, а через 48 часов происходит его накопление [238].

Таким образом, при остром отравлении этанолом в печени наблюдается достоверное снижение содержания гликогена, сохраняющееся через 24 часа после употребления этилового алкоголя. Это может быть использовано для

дифференциальной диагностики в постмортальном периоде при отсутствии или наличии «следовых» концентраций алкоголя в крови.

Исследован биологический материал лиц, скончавшихся в результате острого отравления этиловым спиртом (содержание этанола в крови более 4‰), от ОИМ без наличия алкоголя в организме и ОИМ 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. Содержание гликогена в печени достоверно снижалось как при остром отравлении этанолом, так и при ОИМ в состоянии алкогольного опьянения. Снижение содержания гликогена в печени при алкогольном отравлении связано со стимуляцией гликогенолиза и ингибированием глюконеогенеза [265, 286].

В скелетной и сердечной мышцах достоверных изменений в содержании гликогена не установлено. Имеются литературные данные, свидетельствующие, что при употреблении этанола без углеводной диеты содержание гликогена в скелетных мышцах снижается как через 8 часов, так и через 24 часа, а при приеме алкоголя с углеводной диетой разницы не обнаружено [212].

При изучении содержания лактата в тканях (в печени, скелетной мышце и миокарде) во всех исследованных группах статистически значимых различий не выявлено.

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

Нами изучены показатели углеводного обмена в тканях в условиях низких температур. В общей структуре смертности населения случаи смертельной гипотермии составляют от 3,5 до 11% в зависимости от региона [51, 95, 187, 188]. Одним из критериев танатогенеза в результате гипотермии является резкое снижение или отсутствие гликогена в печени, скелетной мышце и миокарде [130]. Данные показатели отражают нарушение метаболизма, являются результатом истощения регуляторных и компенсаторных механизмов в обеспечении энергопродукции организма для поддержания температурного гомеостаза.

Биохимические исследования по определению гликогена в тканях используются в лабораторной практике для диагностики общего переохлаждения организма [129, 134, 222, 241].

Доля погибших от общего переохлаждения организма, находившихся в состоянии алкогольного опьянения, составляет в среднем около 70% (от 36% до 87%) [51, 91, 186, 187, 226]. Влияние этанола на развитие смертельной гипотермии изучалось многочисленными авторами в 50 – 70-е годы прошлого века. При этом получены противоречивые данные: одни авторы утверждали, что алкоголь способствует развитию гипотермии, другие отмечали замедление процесса [187].

В связи с этим, проведено исследование влияния этанола в организме на развитие смертельной гипотермии. Для этого проведена выборка 590 случаев, когда гликоген в печени, скелетной мышце и миокарде полностью не определялся. Этанол был обнаружен в крови и моче у 72,2% лиц, только в моче у 4,4% погибших. Каждый пятый пострадавший находился в состоянии тяжелой степени алкогольного опьянения.

Известно, что в токсикокинетике этанола различают стадии резорбции и элиминации. При приеме спиртных напитков концентрация этанола в крови возрастает быстро, а уменьшается постепенно. Максимальная концентрация этанола в крови у большинства людей наблюдается примерно через час после употребления алкоголя (от 45 минут, если алкоголь принят натощак, до 3 часов - в зависимости от характера пищи) [72, 113].

Имеются данные, что у лиц, погибших от переохлаждения, часто обнаруживаются низкие концентрации этанола в крови, хотя по обстоятельствам дела точно известно о приеме большого количества этилового алкоголя незадолго до происшествия [72]. Авторы объясняли это быстрой утилизацией этанола.

По нашим данным наступление смерти в результате общего переохлаждения организма наблюдается в большинстве случаев в стадию элиминации, когда этанол уже выводится из организма. Только в 4,6% случаев смертельная гипотермия на фоне алкогольной интоксикации наступала в стадию

резорбции, вне зависимости от уровня этанола в крови. В данных наблюдениях довольно быстрое истощение запасов гликогена вероятнее всего связано с первоначально низким содержанием гликогена в тканях. 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. Этот коэффициент является показателем динамики метаболизма этанола в организме. Указанные изменения свидетельствуют о более быстром наступлении летального исхода при высоких концентрациях этанола в организме. Полное истощение запасов гликогена свидетельствует о медленном темпе переохлаждения.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что чем больше концентрация этанола в организме, тем меньше прошло времени от начала фазы элиминации до наступления смерти, и, соответственно, более быстрый гликогенолиз в тканях.

Была выделена группа из 540 трупов, причиной смерти которых явилось общее переохлаждение организма. В данной группе в мышцах и миокарде гликоген отсутствовал, а в печени сохранялся в различной концентрации. Среди них оказалось 68% пострадавших 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. Установлено, что содержание этанола в крови и моче, коэффициент этанолурия/этанолемия не зависят от содержания гликогена в печени. Не выявлено отличий в содержании гликогена в печени между лицами, не употреблявшими алкоголь и лицами, скончавшимися в состоянии алкогольного опьянения. 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.

Острое и хроническое употребление этанола значительно снижает содержание гликогена в печени [200, 244, 265, 286, 350]. Доказано, что окисление алкоголя в организме сопровождается ингибированием глюконеогенеза и активацией гликогенолиза [265, 286]. Установлено, что даже при однократном употреблении этанола на фоне углеводной диеты синтез гликогена снижается [200]. Нарушение связано с повреждением внутриклеточного механизма передачи сигнала с рецепторов [244]. Предположение, что недостаток углеводов в питании при хроническом употреблении этанола способствует более сильному снижению гликогена в печени, не подтвердилось [350]. Известно, что активность ферментов снижается при понижении температуры. Причины ингибирования гликогенолиза в печени при общем переохлаждении организма не изучены. Вместе с тем можно предположить, что одной из причин может быть разное количество транспортеров глюкозы. Установлено, что при употреблении алкоголя снижается концентрация транспортера глюкозы Glut 1, в то время как уровень Glut 2 не изменяется [349]. Нарушения в метаболизме гликогена печени при хроническом употреблении алкоголя тесно связаны с нарушением суточного ритма продукции ферментов, участвующих в синтезе и распаде гликогена [347]. Было показано, что при гипотермии степень кетоза имеет обратнопропорциональную зависимость от содержания этанола в организме [340]. Связано это с ингибированием β -окисления жирных кислот. Повышение чувствительности к переохлаждению при алкогольной интоксикации связывают с сосудорасширяющим действием и ингибированием термогенеза. Можно предположить, что при общем переохлаждении организма разная степень снижения содержания гликогена в печени, вероятно, связана с неодинаковым содержанием этого метаболита в организме человека до алкогольной интоксикации.

Таким образом, полученные результаты подтверждают тот факт, что употребление этанола является фактором риска при 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. Использование биохимического анализа по содержанию гликогена в тканях позволяет проводить дифференциальную диагностику непосредственной причины смерти в результате гипотермии при наличии высоких и токсических концентраций алкоголя 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 [258], а пациенты с температурой тела ниже 32°C, несмотря на интенсивное проведение лечения, имели 100% летальный исход [287].

Утопления в воде составляют около 5% от общего количества погибших людей, при этом примерно в 80% случаев пострадавшие находились в состоянии алкогольного опьянения [143]. Известно, что танатогенез при утоплении является сложным, имеется несколько классификаций типа утопления [93, 94]. Общее переохлаждение организма часто приводит к трагедии при нахождении в холодной воде [145], что зависит от скорости переохлаждения, состояния кровообращения [183].

Изучено содержание гликогена и лактата в тканях и проведен анализ показателей углеводного обмена для уточнения процессов танатогенеза при утоплении в условиях низких температур. Аналогичные исследования показателей углеводного обмена в тканях проведены и для изучения танатогенеза при ЧМТ в условиях низких температур. Все случаи наблюдений были разделены на четыре группы по содержанию гликогена в скелетной мышце (с нормальным содержанием, с умеренным, значительным снижением и отсутствием гликогена). Снижение содержания гликогена как в печени, так и в скелетной мышце связано с травматическим шоком и свидетельствует о периоде переживаемости после получения травмы. При утоплении в воде это свидетельствует об истощении углеводов для поддержания теплового гомеостаза.

Широкий диапазон данных в 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.

Наиболее информативным и достоверным для диагностики гипотермии 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 ммоль/л, даже при умеренном снижении гликогена, характерно для общего переохлаждения организма. Установлено, что развитие гипотермии при утоплении или черепно-мозговой травме в условиях низких температур окружающей среды наблюдается более чем в половине случаев.

Таким образом, биохимический анализ тканей по содержанию параметров углеводного обмена – гликогена и лактата, прежде всего скелетной мышцы, является одним из диагностических тестов, позволяющим провести дифференциальную диагностику танатогенеза пострадавших при утоплении или черепно-мозговой травмы в условиях низких температур.

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 судебно-медицинской литературе описан способ диагностики механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей путем определения глюкозы в трупной крови [102, 109]. Биохимические изменения при этом обусловлены прекращением мозгового кровообращения. Характерным признаком механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей считается снижение уровня глюкозы в крови, оттекающей из головного мозга. Недостатки известного способа в следующем. Во-первых, отсутствует диапазон временной устойчивости – интервала, в течение которого медико-биологический параметр сохраняет свою функциональную специфичность и однозначность.

После наступления смерти наблюдается стойкое снижение глюкозы, вплоть до ее полного отсутствия к концу 2 – 3 суток [5, 6, 83, 85]. Снижение уровня глюкозы в крови зависит от темпа метаболических процессов в форменных элементах крови, главным образом в эритроцитах, что зависит от темпа охлаждения трупа (пониженная или повышенная температура окружающей среды). Во-вторых, биохимическая характеристика крови обладает региональными особенностями - наибольшая концентрация глюкозы наблюдается в печеночной вене, а наименьшая – в крови из бедренной вены. В описанном выше способе [102, 109] используют для сравнения не равнозначные отделы венозной сети – правую половину сердца (где содержание глюкозы резко повышено ввиду поступления глюкозы из печеночной вены, в результате гликогенолиза и/или глюконеогенеза) и синус ТМО (содержание глюкозы крови снижено, отток крови из тканей, потребляющих глюкозу).

В постмортальном периоде утилизация глюкозы в разных отделах венозной системы проходит неравномерно, поэтому не всегда возможно установить разницу в содержании глюкозы из-за вышеперечисленных факторов.

В проведенных нами исследованиях у трупов контрольной группы 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. Позднее эти наши данные были подтверждены [89]. Указанный параметр прослеживался только в первые двое суток постмортального периода. В более позднем сроке в связи с различным темпом утилизации глюкозы, зависящим от места забора крови и температуры окружающей среды, данный параметр был неинформативен.

Определение суммарного содержания глюкозы и лактата намного повысило диагностическую и доказательную ценность теста. При этом достоверность теста

сохранялась длительный постмортальный период – до двух недель. Следует отметить, что содержание лактата в сыворотке трупной крови в 20 – 30 раз выше, чем у живых людей [5, 167]. Увеличение лактата происходит в основном в агональный период. В постмортальном периоде продолжается увеличение лактата в сыворотке крови, что связано с гликолизом в форменных элементах крови. Необходимо отметить, что уровень лактата в крови, оттекающей от мышц, значительно больше, чем в крови из сосудов головного мозга [102].

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 танатогенеза 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 № 2302001 «Способ диагностики механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей».

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 группах сравнения 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 [121, 122, 123]. Практическое использование данного вида исследования целесообразно проводить в случаях убийств при удушении мягкой петлей

(шарфом) со слабо выраженной странгуляционной бороздой. Также возможно проведение исследования, как указано в литературе [120, 122, 123], при дифференциальной диагностике прижизненного сдавления шеи или же имитации данного рода смерти.

Использование дополнительного объекта исследования – СТ глаза позволяет выявлять наличие антемортальной гипергликемии (по наличию глюкозы) у лиц, не болевших при жизни СД. Так, у лиц с механической асфиксией при повешении (суицид) глюкоза в СТ глаза в большинстве случаев отсутствует, или наблюдается минимальное ее содержание, не отличающееся от уровня глюкозы при других состояниях. 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 других причин смерти с длительным и коротким агональным периодом [353], 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 удавления петлей. При этом наличие глюкозы в СТ глаза выявлено в 100% наблюдений, а в половине случаев содержание глюкозы превысило 2,0 ммоль/л. Полученные данные свидетельствуют об явном эмоциональном и физическом стрессе в антемортальном периоде. Аналогично высокое содержание глюкозы в СТ глаза мы наблюдали только у больных СД. 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.

Резюмируя выше изложенное, можно сделать вывод, что биохимический анализ крови из двух разных отделов периферической венозной системы (синусов ТМО и подвздошной вены) может быть использован в целях диагностики механической асфиксии при сдавлении органов шеи петлей, что представляет

особый интерес в практических целях. Предложен и обоснован биохимический анализ СТ глаза, который может быть использован в ряде случаев для дифференциальной диагностики механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей, обусловленной суицидом или убийством.

В структуре насильственной смерти механическая травма составляет около 40%, при этом в 50% случаев это повреждения головного мозга. У лиц молодого возраста смертность в результате ЧМТ стоит на первом месте, приобретая особую социально-экономическую значимость [92, 103]. Смертельные травмы составляют более 70% случаев при нанесении повреждений, транспортные травмы – около 20%. При этом в структуре смертности пострадавших в результате ЧМТ смерть наступает в 42% случаев в лечебно-профилактических учреждениях, 32% – в домашних условиях и около 25% случаев на улице [100]. При ЧМТ повреждение сосудов головного мозга приводит к снижению кровотока на 30% и потребления кислорода на 70% [52]. В первые сутки посттравматического периода проявляются и вторичные нарушения кровообращения в головном мозге, что усугубляет тяжесть травмы [55]. При этом в эксперименте на животных показано, что в ранние сроки ишемии головного мозга наблюдается активация свободно-радикальных процессов, снижение активности КФК и гексокиназы, снижение содержания аденозинтрифосфата [68, 69].

Цереброваскулярная патология занимает 2-е место среди главных причин смерти, но данная патология не распознается примерно в 60% случаев или ошибочно диагностируется как ЧМТ в 50% случаев [47]. При этом доля ишемического инсульта составляет около 80%, а 20% приходится на геморрагический инсульт. Необходимо отметить, что ЧМТ также может вызывать острое нарушение мозгового кровообращения [185]. Для дифференциальной диагностики ЧМТ также требуются новые лабораторные методы исследования в танатологической практике [148].

Биохимические изменения в крови при механической асфиксии в результате сдавления органов шеи петлей обусловлены острым нарушением мозгового кровообращения. Аналогичные нарушения мозгового кровообращения выявлены

и при других причинах – ЧМТ и инсульте (получен патент на изобретение № 2449284 «Способ постмортальной диагностики острого нарушения мозгового кровообращения»).

По своей сути параметр «Дельта» – это параметр острой гипоксии головного мозга. Установлено, что данный показатель сохраняет свою значимость в течение длительного постмортального периода – до двух недель. Данный показатель также свидетельствует о периоде переживаемости после получения ЧМТ.

В настоящее время для постмортальной диагностики СД используются различные методы по определению ГНВ в крови, что является важным показателем для установления наличия у пострадавших при жизни СД. Содержание ГНВ в постмортальном периоде соответствует референтным величинам для крови живых людей и не зависит от причины смерти и длительности постмортального периода [83, 84, 126, 218, 242]. При этом повышенное содержание ГНВ свидетельствует только о наличии и степени тяжести СД при жизни, но не свидетельствует о причине смерти [6]. Ранее нами были изучены параметры углеводного обмена в постмортальном периоде у лиц, болевших при жизни СД, разработан способ постмортальной диагностики гипергликемической комы [5, 167].

Для дифференциальной диагностики диабетических ком следует использовать биохимический анализ СТ глаза. В проведенных исследованиях установлено, что в норме глюкоза в СТ глаза не определяется. Наличие глюкозы в СТ глаза свидетельствует об антемортальной гипергликемии у больных СД, а также является следствием эмоционального и(или) физического стресса в антемортальном периоде.

Полученные данные позволили выявить метаболические маркеры для дифференциальной диагностики ком. Так, критерием диагностики гиперосмолярной некетоацидотической комы (гипергликемической комы) является содержание глюкозы в СТ глаза, превышающее 17 ммоль/л (Патент № 2131700 «Способ диагностики гипергликемической комы в постмортальном

периоде») [140]. В зарубежной литературе имеются публикации, указывающие на состояние гипергликемической комы при содержании глюкозы в СТ глаза более 10 ммоль/л [257, 285, 362]. Вместе с тем нами обнаружено, что содержание глюкозы в СТ глаза, превышающее 9 ммоль/л; но ниже 17,0 ммоль/л, свидетельствует о прекоматозном состоянии.

Известно, что развитие диабетической (гипергликемической) комы продолжается долго – от нескольких часов до 24 часов и более. Начало развития диабетической комы - прекоматозное состояние, в виде оглушенности, сопора или ступора, является провоцирующим фактором в случаях насильственной смерти. Нами описаны два таких случая. В первом случае смерть мужчины наступила от утопления в пресной воде (в ванне) по аспирационному типу. Содержание глюкозы в СТ глаза составило 12,1 ммоль/л. Во втором случае смерть мужчины наступила в результате закрытой черепно-мозговой травмы (смерть водителя в салоне автомобиля в результате ДТП). Содержание глюкозы в СТ глаза составило 9,0 ммоль/л.

Имеющиеся литературные данные показывают, что наступление смерти в ванне более чем в 70% связано с утоплением [302]. Потеря сознания, и как следствие утопление в ванне, чаще связано с развитием ишемического приступа, передозировкой алкоголя, наркотиков, с приступом эпилепсии [302]. Гораздо реже утопление в ванне встречается как суицид [294]. Наибольшее число смертельных исходов приходится на травму, полученную в салоне автомобиля, при этом на долю водителей приходится более 1/3 от общего числа погибших [110]. Приступы сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, неврологические расстройства являются самыми частыми причинами несчастных случаев при управлении автотранспортными средствами. Немалую роль играет при этом алкогольное опьянение, а также переутомление и засыпание водителей [195, 282, 341, 342]. Полученные травмы часто маскируют причину, приведшую к трагедии, поэтому комплексное судебно-медицинское исследование трупа, а также изучение историй болезни, данных обстоятельств дела позволяют установить первоначальный фактор, приведший к смерти.

Установлено, что определение содержания ацетоуксусной кислоты в СТ глаза может использоваться как для диагностики кетоацидотической комы у больных СД, так и алкогольного кетоза в постмортальном периоде. Разработан способ постмортальной диагностики кетоза по биохимическому анализу СТ глаза.

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 СД при алкогольном кетозе.

Ацетоацетат в СТ глаза не выявлен при ОИМ, травмах, механической асфиксии, синдроме ЭИ, а также при гипогликемической коме. 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 в СТ установлены в группах больных СД с ОИМ и ЭИ, при этом содержание ацетоацетата не превышало 1,5 ммоль/л.

В зарубежной литературе имеются сведения об увеличении содержания β -оксибутирата в крови и СТ глаза в группах больных хроническим алкоголизмом и больных СД [230, 251]. Авторы указывают, что это может быть использовано для объяснения внезапной гибели человека в результате кетоацидотической комы. Диабетический кетоацидоз был описан и в двух случаях при передозировке метадона, при этом в СТ глаза было резко повышено содержание как глюкозы (63,1 и 51,7 ммоль/л), так и β -оксибутирата (14,3 и 18,6 ммоль/л) [215]. Диабетический кетоацидоз является одним из самых тяжелых осложнений СД I типа. При жизни часто не диагностируется и является находкой при проведении лабораторных исследований. По литературным данным среди скончавшихся в результате диабетического кетоацидоза примерно 1/3 случаев составили больные без истории болезни [193].

Содержание кетоновых тел в моче имеет малоинформативное значение. Так, по данным литературы интенсивность кетогенеза и скорость поглощения кетокислот тканями – величины крайне переменные, индивидуальные, не поддающиеся прогнозу и количественной оценке [107]. Умеренный кетоз, сопровождающий длительное голодание или хроническое недоедание, представляет собой компенсаторно-приспособительную реакцию организма, направленную на обеспечение энергетического обмена. Этим можно объяснить единичные случаи увеличения ацетоацетата в моче больных СД и лиц без данного заболевания в наших исследованиях.

Таким образом, при наступлении смерти в результате кетоацидотической комы выявлено резкое увеличение содержания кетоновых тел (ацетоацетата) в СТ глаза – выше 4,0 ммоль/л, что характерно, как для диабетического кетоацидоза, так и алкогольного кетоза; резко повышенное содержание кетоновых тел в моче; наличие (до 7 ммоль/л) или отсутствие глюкозы в СТ глаза. Критериями диагностики гиперосмолярной кетоацидотической комы (гипергликемия + кетоацидоз) являются: содержание кетоновых тел в СТ глаза и моче более 2,5 ммоль/л; содержание глюкозы в СТ глаза, превышающее 7 ммоль/л; высокое содержание глюкозы в моче.

Содержание лактата в крови оказалось практически одинаковым при разных причинах смерти как у больных СД, так и не страдавших при жизни данным заболеванием. Только у лиц, скончавшихся в результате гипогликемической комы, уровень лактата в крови был снижен в три – четыре раза. Резкое снижение концентрации лактата в крови обусловлено недостатком глюкозы в организме, что является отражением танатогенеза при данной патологии.

Содержание лактата в крови в постмортальном периоде существенно выше физиологических показателей живых людей. Резкое повышение лактата крови в постмортальном периоде связано с особенностями течения агонального периода [5]. Известно несколько классификаций агонального периода, основанных на различных проявлениях темпов наступления смерти, от нескольких минут до суток и более [151, 314]. Повышение лактата всегда связано с тканевой

гипоксией. В экспериментах на животных было установлено, что если процесс умирания длится 15 – 20 секунд, то процессы гликолиза не успевают полностью проявиться, а при длительном процессе умирания (5 – 7 минут), гликолитические процессы достигают максимума и содержание лактата в крови резко увеличивается [76]. Содержание лактата в СТ глаза не зависит от длительности постмортального периода [5], незначительное увеличение отмечено только в первые сутки и при высокой температуре окружающей среды [283].

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.

Таким образом, установлено, что содержание лактата в СТ глаза отражает длительность агонального периода. Чем длительнее протекает агония, тем уровень лактата в СТ 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 постмортальной диагностики гипогликемической комы, не зависящий от длительности постмортального периода (патент № 2261440 «Способ диагностики гипогликемической комы в постмортальном периоде»). Содержание лактата в крови менее 16 ммоль/л, в СТ глаза менее 10 ммоль/л при отсутствии глюкозы являются маркерами танатогенеза при гипогликемической коме. Эти исследования малозатратны, но вместе с тем полученный результат важен для постановки диагноза. В последние годы эти данные подтверждены зарубежными исследователями. Так, в стекловидном теле глаза показатель по формуле Трауба (глюкоза + лактат) менее 3 ммоль/л свидетельствует об антемортальной гипогликемии, независимо от ее причины, а более 7 ммоль/л исключает наступление смерти в результате гипогликемии [276].

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, хронической почечной недостаточности, сепсисе и только до 3% при эндокринных расстройствах [264, 281]. Статистических данных о доли встречаемости гипогликемической комы как причине смерти по литературным источникам не имеется. В проведенных нами скрининговых исследованиях установлено, что гипогликемическая кома довольно часто встречается у лиц, не страдавших при жизни СД – в 11,5% случаев скоропостижной смерти. Среди скончавшихся больных СД этот показатель оказался в 2,7 раза меньше – 4,2%. При этом среди больных СД встречаемость всех диабетических ком, как острых осложнений сахарного диабета, повлекших смерть, составила 18 %.

Гипогликемия, как осложнение употребления алкоголя, наблюдается как у здоровых лиц, так и у лиц, злоупотребляющих алкоголем, которая может развиваться как на тощак, так и после приема пищи [214, 229]. Особый риск представляет прием спиртного в вечернее время (21 час), особенно натощак, который приводит через 10 – 12 часов к выраженной гипогликемии в утренние часы [72, 280, 311, 322, 335]. Подавляя печеночный глюконеогенез, большие дозы алкоголя приводят к тяжелой длительной гипогликемии [286]. При этом гипогликемическое состояние может развиваться через 1 – 2 и даже 4 – 5 дней после употребления алкоголя как у больных СД, так и у лиц без данного заболевания [24, 273]. При анализе гипогликемии, вызванной лекарственными препаратами, установлено 164 препарата, за исключением антидиабетических средств, передозировка которых также вызывает коматозные состояния [293].

Таким образом, 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 в СТ глаза – рекомендуется

проводить как скрининговые у всех лиц, скончавшихся скоропостижно. Полученные нами результаты в дальнейшем были подтверждены работами иностранных исследователей [249, 296].

По литературным данным, диабетические комы в структуре смертности составляют от 0,2% до 2,0% [62]. Объясняется это тем, что диагностика СД и его острых осложнений в виде ком практически не проводится в большинстве регионов страны. При проведении нами сравнительного анализа смертности больных СД за последние десятилетия (до 2005 г.; за 2014–2015 гг.; и 2017-2020 г.г.) установлено снижение частоты смертельных осложнений в результате диабетических ком с 42,2% до 25,0% и 15,6% соответственно. При этом прекоматозные состояния отмечены только в последние десятилетия. Полученные данные можно объяснить улучшением диагностики, лечения и профилактики осложнений СД среди населения.

Определение ПСММ использовалось ранее в клинической практике в качестве одного из показателей для диагностики синдрома ЭИ. Имеется мнение, что термин «эндогенная интоксикация» должен уступить современному представлению о синдроме системного воспалительного ответа, а ПСММ попадают в современное понятие - молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением. По нашему мнению, значение определения ПСММ в постмортальном периоде для диагностики синдрома ЭИ остается актуальным.

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 приводит к нарушению функции почек. Исследованию подвергается сыворотка крови.

Известно несколько методов определения среднемолекулярных пептидов. Наиболее точным является метод гель-фильтрации [111]. В клинической практике ранее использовались простые доступные методы определения ПСММ спектрофотометрическими методами (скрининговые методы) [80]. Первый метод, наиболее распространенный, с использованием ТХУ для осаждения белков. В

медицинской литературе он указан как «скрининговый метод определения уровня средних молекул» [80]. Измерение оптической плотности проводится в интервале длин волн 238–290 нм (280 нм – регистрация ароматических аминокислот), при этом в различных вариациях данного метода используется до 16 длин волн [50, 80, 111]. Большим недостатком этого метода является то, что количественный результат измеряется в условных единицах и на показатель сильное влияние оказывают высокомолекулярные примеси, спектр которых при различных патологических состояниях сильно варьирует [19].

Второй метод, основанный на осаждении белков хлорной кислотой и высокомолекулярных пептидов спиртом [80, 127], известен как «модифицированный способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях» [80]. Преимущество данного метода в том, что удаляются высокомолекулярные примеси. Измерение оптической плотности проводится при длине волны 210 нм (регистрация количества пептидных связей в интервале 200 – 220 нм, что более достоверно) и показатель измеряется в г/л. Именно этот метод и был нами использован.

Установлено, что содержание ПСММ в сыворотке крови трупов контрольной группы, скончавшихся от ОИМ (без синдрома ЭИ), не превышало 2,8 г/л. В группе больных СД, без наличия синдрома ЭИ, максимальный показатель составил 2,9 г/л, что согласуется с нормальными показателями для живых людей [127]. При наличии синдрома ЭИ содержание ПСММ оказалось резко повышенным.

В ряде случаев невозможно провести 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 в группе больных СД, так и в группе без данного заболевания.

При проведении сравнительного исследования содержания ПСММ между сывороткой крови и СТ глаза установлена прямопропорциональная зависимость как в контрольной группе, так и у больных СД. 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. Связано это с тем, что гемато-офтальмический барьер (ГОб) избирательно пропускает определенные вещества, в том числе и пептиды. При СД происходит нарушение проницаемости ГОб – проницаемость повышается для жидкости и белка [194]. Увеличение проницаемости ГОб вероятно связано со снижением при СД мембранного белка оклюдина примерно на 35% [194]. При СД нарушение проницаемости ГОб имеет прямую корреляцию с развитием диабетической ретинопатии, которая связана с продолжительностью диабета, уровнем ГНВ и микроальбуминурией [228]. Установлено, что из 85 сывороточных полипептидов 28 обнаружены в СТ глаза [329]. В то же время в СТ глаза больных СД обнаружен 51 протеин, 30 из которых не обнаружены в плазме крови [298].

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 СД, так и у лиц без данного заболевания. По результатам исследований получен патент на изобретение № 2532392 «Способ постмортальной диагностики синдрома эндогенной интоксикации».

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 [70, 272, 361]. При СД развитие почечной недостаточности связано с поражением сосудов вследствие гликирования белков и развития нефропатии.

Содержание креатинина в сыворотке крови как контрольной группы, так и у 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 в наших исследованиях в основном соответствует литературным данным [73], увеличение отмечено только в 5 случаях у лиц контрольной группы и в 3 случаях у больных СД, при этом содержание ПСММ было в пределах нормальных величин. Увеличение содержания креатинина в сыворотке крови связано с особенностями агонального периода, сопровождающегося продолжительной гипоксией и мышечными сокращениями, а также уменьшением содержания водной составляющей сыворотки крови [272, 360]. Известно, что содержание креатинина выше 177 мкмоль/л наблюдается при общем переохлаждении организма, гипертермии, пневмонии и острых отравлениях некоторыми лекарственными препаратами [272, 361], что объясняется системным повреждением скелетных мышц.

Проведено определение содержания креатинина в СТ глаза. В контрольной группе и группе 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. Обнаружена сильная корреляция между содержанием креатинина в сыворотке крови и в СТ глаза только в группе без СД при ПН. В остальных группах корреляции в содержании креатинина между сывороткой крови и СТ глаза оказались умеренными.

Таким образом, биохимический анализ СТ глаза может быть использован для диагностики ПН в постмортальном периоде. 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 СТ глаза и сывороткой крови.

Показатели белкового обмена были использованы и при диагностике шоковых состояний. Диагностика терминальных состояний является востребованным направлением в изучении танатогенеза. 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 [158]. Выявление ранних признаков этого синдрома позволяет оценить танатогенез внезапной смерти, в том числе в результате анафилаксии, острой кровопотери в результате травм и других состояний [25, 67, 108, 163, 336]. При ДВС-синдроме развиваются два противоположных процесса: повышение свертываемости крови и активация системы фибринолиза.

Для прижизненной диагностики ДВС-синдрома используется ряд показателей [44, 108], в том числе и определение фибриногена (главным образом, с помощью тромбина), однако эти методы невозможно использовать применительно к трупной крови. Сущность процесса постмортального фибринолиза (и фибриногенолиза) полностью не раскрыта, несмотря на то, что интерес к детальному исследованию трупной крови начался с 30-х годов XX века в связи с развитием трансфузиологии. При внезапной смерти в крови сначала образуется множество рыхлых красных свертков, которые вскоре растворяются, и способность к вторичному свертыванию полностью утрачивается [25].

Для постмортальной диагностики ДВС-синдрома предложено использовать сульфитолизный метод определения фибриногеновой фракции и проведение ряда паракоагуляционных тестов – этанолового, протаминсульфатного и β -нафтолового. В динамике развития ДВС-синдрома отмечают следующие изменения: содержание фибриногеновой фракции в 1 стадии резко увеличивается, а в 3 стадии резко снижается. Паракоагуляционные тесты с развитием тяжести синдрома увеличиваются [2]. При сульфитолизном методе специфически осаждаются молекулы фибриногена и родственные ему молекулы, в структуре которых есть цепи и фрагменты распада фибриногена [12]. При этом происходит

осаждение и других белковых фракций крови [180]. В связи с этим, термин «фибриногеновая фракция» является более корректным, чем термин «фибриноген», применительно к сыворотке трупной крови. Для оценки содержания фибриногеновой фракции в сыворотке крови необходимо знать нормальные величины. Считается, что содержание фибриногеновой фракции сыворотки трупной крови, определяемой данным методом, составляет до 12 г/л [2]. Однозначного определения понятия «нормы» не существует, обычно это условное понятие содержания показателя в группе контроля по сравнению с исследуемым показателем в группе с определенным заболеванием [81].

Исследована сыворотка трупной крови, скончавшихся от шоковых состояний (анафилактический, токсический, ожоговый шок). Группы сравнения составили скончавшиеся от острой ишемии миокарда, механических травм, а также умершие в стационаре от термических ожогов. 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 наблюдения.

При термической травме ожоговый шок является причиной летальности в 21% – 25% случаев [175]. В наших исследованиях содержание фибриногеновой фракции в сыворотке крови при острой ожоговой травме (ожоговый шок) оказалось почти на порядок выше, чем при ожоговой болезни. При острой ожоговой травме минимальное содержание фибриногеновой фракции оказалось 10,1 г/л, а максимальное содержание этой фракции при ожоговой болезни – 9,6 г/л. Полученные результаты согласуются с литературными данными о развитии ДВС-синдрома в острый период ожоговой травмы [149]. Вместе с тем при ожоговой болезни синдром ЭИ установлен в 100%, а при острой ожоговой травме в 50% случаев (при обширных поражениях – до 90% поверхности тела).

Высокое содержание фибриногеновой фракции в сыворотке крови установлено у 62% пострадавших от механических травм в результате дорожно-транспортных происшествий, что указывает на наличие ДВС-синдрома, обусловленного развитием травматического шока, и свидетельствует о периоде

переживаемости после получения травмы. Установлено, что только у 43% лиц, скончавшихся скоропостижно в результате ОИМ, содержание фибриногеновой фракции в сыворотке крови было в пределах нормы. Известно, что наличие ДВС-синдрома при этой патологии выявляется у всех больных с ОИМ, поступивших в стационар [114]. Известно также, что острый ишемический приступ развивается в первые 15 минут и чаще всего заканчивается гибелью организма. В дальнейшем наступает стадия реперфузии, которая тоже приводит к еще большему поражению миокарда [133], но человек может выжить, и такие люди попадают в стационар. Таким образом, развитие ДВС-синдрома при ОИМ 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 (при механической травме и ОИМ), протамин-сульфатный тест оказался положительным также в трех случаях (при острой ожоговой травме и анафилактическом шоке). Следовательно, несмотря на различные варианты танатогенеза, летальный исход критических состояний у большинства пострадавших 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 процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе изучены молекулярные механизмы танатогенеза - реагирования организма на экстремальные воздействия в антемортальном периоде. Произведен поиск метаболических маркеров при разных 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 танатогенеза (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 некетоацидотической, гиперосмолярной кетоацидотической). Данные критерии позволяют также проводить постмортальную диагностику алкогольного кетоза и алкогольной гипогликемии.

Разработаны критерии постмортальной диагностики шоковых состояний по диагностике 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 постмортальной 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 постмортальной диагностики терминальных состояний (анафилактического, ожогового, токсического шока). Содержание фибриногеновой фракции 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, кетоацидотическая комы), 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. При диагностике 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 СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГОб – гемато-офтальмический барьер

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

КФК – креатинфосфокиназа

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МАО – моноаминооксидаза

ПН – почечная недостаточность

ПСММ – пептиды «средней молекулярной массы»

ОИМ – острый инфаркт миокарда

СД – сахарный диабет

СТ – стекловидное тело

ТМО – твердая мозговая оболочка

ТХУ – трихлоруксусная кислота

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЭИ – синдром эндогенной интоксикации

ГНВ – гликогемоглобин (гликированный гемоглобин)

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

ПАРАМЕТР «ДЕЛЬТА» : разница суммарного содержания глюкозы и лактата (в пересчете на глюкозу) между кровью из бедренной вены и кровью из синусов твердой мозговой оболочки, выраженная в ммоль/л.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдукаримов, Б.А. Особенности судебно-медицинской токсикометрии острых отравлений угарным газом, сочетанных с алкогольной интоксикацией / Б.А. Абдукаримов, А.И. Искандаров // Судебно-медицинская экспертиза. – 2010. – № 1. – С. 30–32.
2. Авраменко, Е.П. Биохимические исследования в посмертной диагностике синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания / Е.П. Авраменко, О.М. Зороастров, С.Л. Галян [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 1998. – № 3. – С. 17–19.
3. Авраменко, Е.П. Посмертная дифференциальная диагностика диабетического и алкогольного кетоацидоза / Е.П. Авраменко, О.М. Зороастров, М.Г. Лоттер, М.О. Зороастров // Судебно-медицинская экспертиза. – 2010. – № 5. – С. 36–38.
4. Авходиев, Г.И. Белки и их производные в постмортальном периоде / Г.И. Авходиев, О.В. Кузьмина, М.Г. Рафибеков. – Чита: Поиск, 2002. – 160 с.
5. Акимов, П.А. Биохимический анализ стекловидного тела глаза в постмортальной диагностике сахарного диабета: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / П.А. Акимов. – Уфа, 2005. – 24 с.
6. Акимов, П.А. Биохимические исследования в постмортальной диагностике сахарного диабета / П.А. Акимов, Н.А. Терехина // Биохимия: от исследования молекулярных механизмов – до внедрения в клиническую практику и производство. – Межрегион. конф. биохимиков Урала, Западной Сибири и Поволжья: Мат. – Оренбург, 2003. – С. 397–399.
7. Акимов, П.А., Биохимические исследования при диагностике переохлаждения организма в практике бюро судебно-медицинской экспертизы / П.А. Акимов, В.Н. Коротун, А.В. Любовецкий // Материалы VIII Всероссийского пленума судебных медиков "Лабораторные методы исследования в судебной медицине и задачи судебно-медицинской науки и практики по их совершенствованию» - Москва-Астрахань, 1993, С. 158-161.

8. Акимов, П.А. Перспективы развития биохимических исследований в судебно-медицинской практике / П.А. Акимов // Актуальные аспекты судебной медицины. – Ижевск, 2001. – Вып. VII. – С. 57–59.
9. Акимов, П.А. Содержание метгемоглобина в крови при острых отравлениях нитритом натрия / П.А. Акимов // Всеросс. научн. конф. с международ. участием «Актуальные вопросы медицины» - Пермь, 2018. – Т. 2. - С. 9-11.
10. Алисиевич, В.И. Диагностика жировой эмболии легких биохимическим методом исследования / В.И. Алисиевич, Ю.С. Пурдяев, Ю.И. Гадюков // Судебно-медицинская экспертиза. – 1988. – № 3. – С. 25–26.
11. Алтаева, А.Ж. Изменение биохимических и химико-токсикологических показателей перикардальной жидкости при смертельных отравлениях наркотиками / А.Ж. Алтаева, С.С. Жунисов, А.Ш. Айдаркулов [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2014. – № 1. – С. 34–36.
12. Андреевко, Г.В. Сульфитный метод определения концентрации фибриногена в крови / Г.В. Андреевко, Л.В. Подорольская // Лабораторное дело. – 1979. – № 3. – С. 169 – 172.
13. Асташкина О.Г. Диагностические профили в судебной биохимии / О.Г. Асташкина, Е.С. Тучик // Поликлиника. – 2015. – № 2-1. – С. 56–57.
14. Бабкина, А.С. Определение интенсивности флуоресценции коферментов НАДН и ФАД в скелетной мышце крысы в зависимости от давности наступления смерти / А.С. Бабкина, Д.В. Сундуков, А.М. Голубев, [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2020. – Т. 63, № 1. – С. 31-35.
15. Бабкина, А.С. Судебно-медицинское значение взаимосвязи активности протеолитических ферментов и динамики интенсивности флуоресценции коферментов NADH и FAD в скелетной мышце при диагностике давности наступления смерти (экспериментальное исследование) / А.С. Бабкина, Д.В. Сундуков, А.М. Голубев // Судебно-медицинская экспертиза. – 2021. – Т. 64, № 3. – С. 24-28.

16. Бадмаева, Л.Н. Судебно-медицинская диагностика давности травматических внутричерепных кровоизлияний по изменению некоторых биохимических показателей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Н. Бадмаева. – М., 2004. – 24 с.
17. Балаболкин, М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. – М., 2000. – 672 с.
18. Барсегянц, Л.О. Современное состояние судебно-медицинского исследования вещественных доказательств / Л.О. Барсегянц, А.Ф. Кинле // Судебно-медицинская экспертиза. – 2008. – № 1. – С. 27–29.
19. Беляков, Н.А. Концентрация в крови и биологическая активность молекул средней массы при критических состояниях организма / Н.А.Беляков, А.С. Владыка, М.Я. Малахова [и др.] // Анестезиология и реанимация. – 1987. – № 3. – С. 41–44.
20. Биохимические методы исследования в клинике (справочник) / Под ред. Академика АМН СССР проф. А.А. Покровского. – М.: Медицина, 1969. – 652 с.
21. Биохимические методы определения активности дегидрогеназ и их изоформ в дифференциальной диагностике смерти от острого отравления этиловым алкоголем: Метод. рекомендации / № 1304/01-04 от 06.08.92 г. Бюро главн. судебно-мед. экспертизы МЗ РСФСР. – М., 1992. – 18 с.
22. Богомолов, Д.В. Алгоритм установления прижизненности странгуляционной механической асфиксии / Д.В. Богомолов, Ю.В. Збруева, Г.Г. Семёнов, О.П. Денисова // Судебная медицина. – 2018. – Т. 4, № 1. – С. 11-12.
23. Богомоллова, И.Н. Непосредственная причина смерти и танатогенез при острых алкогольных интоксикациях / И.Н. Богомоллова, А.Л. Павлов, Д.В. Богомолов // Вопросы судебной медицины, медицинского права и биоэтики: сб. научн. трудов. – Самара, 2010. – С. 13–19.
24. Бокарев, И.Н., Об опасной для жизни алкогольной гипогликемии у лиц, не страдающих сахарным диабетом / И.Н. Бокарев, В.К. Великов, О.И. Шубина // Клиническая медицина. – 1999. – № 3. – С. 29–32.

25. Братчик, А.М. Клинические проблемы фибринолиза / А.М. Братчик. – К.: Здоров'я, 1993. – 344 с.
26. Быстрова, Е.И. Алкогольокисляющие ферментные системы в судебно-медицинской диагностике скоропостижной смерти от алкогольной кардиомиопатии и ишемической болезни сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.И. Быстрова. – М., 2009. – 22 с.
27. Вавилов, А.В. Математическое моделирование процесса изменения температуры тела при воздействии на него прямой солнечной радиации в целях диагностики давности смерти / А.В. Вавилов, С.А. Белых, Е.Ф. Швед // Судебно-медицинская экспертиза. – 2023. – Т. 66, № 6. – С. 18-23.
28. Вавилов, А.Ю. О возможности фотоколориметрического исследования перикардиальной жидкости для суждения о варианте танатогенеза / А.Ю. Вавилов, А.А. Халиков, Т.В. Найденова, Г.А. Канзафарова // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 6. – С. 60.
29. Вавилов, А.В. Современные возможности термометрии при установлении времени смерти человека / А.В. Вавилов, Т.В. Найденова // Вопросы криминалогии, криминалистики и судебной медицины. – 2018. - № 2 (44). – С. 267-273.
30. Васильева, Е. В. Ацетальдегид и некоторые биохимические параметры при алкогольных интоксикациях / Е.В. Васильева, Ю.Е. Морозов, О.Н. Лопаткин [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2004. – № 2. – С.23–27.
31. Васильева, Е.В. Определение тяжести эндогенной интоксикации по уровню среднемолекулярных пептидов / Е.В. Васильева, О.Н. Лопаткин, Ю.Е. Морозов, В.В. Зарубин // Судебно-медицинская экспертиза. – 2004. – № 4. – С.18–21.
32. Васильева, Н.Н. Сурфактантная система легких при аллоксановом диабете у крыс с различной устойчивостью к стрессу / Н.Н. Васильева, И.Г. Брындина, С.В. Протасова, Е.Г. Бутолин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – № 1. – С. 44–47.

33. Витер, В.И. Вопросы методологии в решении проблемы определения давности наступления смерти / В.И. Витер, В.А. Куликов // Судебно-медицинская экспертиза. – 1999. – № 3. – С. 3–6.
34. Витер, В.И. Механизмы и особенности кинетики калия плазмы крови в раннем постмортальном периоде / В.И. Витер, В.Ю. Толстолицкий // Судебно-медицинская экспертиза. – 1994. – № 3. – С. 3–4.
35. Витер, В.И. Некоторые особенности посмертной динамики температуры тела человека / В.И. Витер, В.А. Куликов // Судебно-медицинская экспертиза. – 1997. – № 1. – С. 11–13.
36. Витер, В.И. О порядке и правилах кодирования причин смерти по международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ - 10 пересмотра) / В.И. Витер, В.И. Перминов, В.Н. Коротун: Информац. письмо. – М., 1999. – 40с.
37. Власова, Н.В. Комплексная дифференциальная диагностика ишемической болезни сердца и алкогольной кардиомиопатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Власова. – М., 2008. – 26 с.
38. Волчегорский, И.А. Зависимость активности моноаминоксидазы-Б в различных отделах спинного мозга человека от давности наступления смерти и возраста / И.А. Волчегорский, И.Б. Телешева, С.Е. Шемяков, В.В. Турыгин // Судебно-медицинская экспертиза. – 2004. – № 2. – С. 15–16.
39. Волчегорский, И.А. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников, В.Э. Цейликман. – Челябинск: Изд-во Челябинского гос. пед. ун-та, 2000. – 167 с.
40. Волчков, А.Б. Динамика концентрации метгемоглобина в крови при острых отравлениях нитросоединениями (экспериментальное исследование) / А.Б. Волчков, Л.В. Любимова // Альманах судебной медицины. – 2002. – № 3. – С. 35–36.
41. Габададзе, Г.Д. Судебно-биохимические показатели активности сывороточной амилазы и холинэстеразы при смертельном отравлении

- героином / Г.Д. Габададзе, А.Ф. Кинле // Судебно-медицинская экспертиза. – 2006. – № 6. – С. 23–25.
42. Галицкий, Ф.А. К диагностике гипогликемии при алкогольной интоксикации / Ф.А. Галицкий, И.Л. Палай, В.А. Шинкаренко // 3-й Всесоюзный съезд судебных медиков: Тез. докл. – М.-Одесса. – 1988. – С. 257–258.
43. Герман, С.В. Метгемоглобимемии: особенности патогенеза и клиники / С.В. Герман // Клиническая медицина. – 1999. – № 4. – С. 9–12.
44. Гильманов, А.Ж. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (лекция) / А.Ж. Гильманов, М.М. Фазлыев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 4. – С. 25.
45. Головина, Л.А. Изменение концентрации глюкозы и гликогена в печени в динамике алкогольной интоксикации при различных дозах вводимого алкоголя / Л.А. Головина, А.А. Сидельников // Сб. ст. Сибирского гос. мед. ун-та. – Томск, 2005. – С. 311–312.
46. Голубев, А.М. Биомаркеры-предикторы летального исхода у пациентов с ишемическим инсультом / А.М. Голубев, М.Л. Радутная, В.Е. Захарченко, [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2023. – Т.5, № 4. – С. 312-321.
47. Гомонова, И.Ю. К вопросу о скоропостижной смерти в результате заболеваний центральной нервной системы / И.Ю. Гомонова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2013. – № 2. – С. 52-55.
48. Горячева, О.Г. Влияние алкогольной зависимости на течение хронической сердечной недостаточности у больных ВИЧ-инфекцией / О.Г. Горячева, Н.А. Терехина, Г.А. Терехин // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22, № 6. – С. 104-112.
49. ГОСТ Р 53022.3-2008. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов. Технологии лабораторные клинические. – Введ. 2010-01-01. – М.: Стандартинформ, 2009. – 22 с.

50. Гребнева, О.Л. Способ подсчета показателя веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы крови / О.Л. Гребнева, Е.А. Ткачук, В.О. Чубейко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 17–17.
51. Гришенкова, Л.Н. Современные аспекты судебно-медицинской диагностики смертельной гипотермии / Л.Н. Гришенкова, А.В. Майструк // Судебная экспертиза Беларуси. – 2018. - № 1, № 6. – С. 44-50.
52. Грузман, А.Б. Углеводный обмен в головном мозге при коматозных состояниях. Механизмы глюконеогенеза / А.Б. Грузман, Х.Х. Хапий // Анестезиология и реаниматология. – 1991. – № 3. – С. 17–20.
53. Губеева, Е.Г. Морфологические и биохимические особенности ингаляционного отравления аммиаком / Е.Г. Губеева, В.А. Спиридонов, А.Н. Зубкова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2015. – № 2. – С. 32–35.
54. Гунбина, И.Ю. Изменение концентрации глюкозы и гликогена в поперечно-полосатой мышце в динамике алкогольной интоксикации при различных дозах вводимого алкоголя / И.Ю. Гунбина, М.В. Крат // Сб. ст. Сибирского гос. мед. ун-та. – Томск, 2005. – С. 312–313.
55. Гусейнов, Г.К. Судебно-медицинская оценка танатогенеза при переживании черепно-мозговой травмы / Г.К. Гусейнов, В.А. Фетисов, Д.В. Богомоллов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2010. – № 4. – С. 8–9.
56. Давыдович, М.Г. Гипогликемия / М.Г. Давыдович, Ф.Х. Камиллов. - Уфа: Изд-во Башкирского гос. мед. ун-та, 2013. - 198 с.
57. Давыдович, М.Г. Сахарный диабет; теория и практика / М.Г. Давыдович, А.Ж. Гильманов. - Уфа: ООО «Монография», 2009. - 304 с.
58. Данченко, Е.О. Влияние этанола на результаты определения показателей метаболизма, активности ферментов и некоторых гормонов в сыворотке крови / Е.О. Данченко, Али Али Аль-Турки, О.А. Кухновец // Судебно-медицинская экспертиза. – 2010. – № 2. – С. 39–41.
59. Данченко, Е.О. Новый методический подход к определению концентрации гликогена в тканях и некоторые комментарии по интерпретации

- результатов / Е.О. Данченко, А.А. Чиркин // Судебно-медицинская экспертиза. – 2010. – № 3. – С. 25–29.
60. Данченко, Е.О. Постмортальная биохимическая диагностика сахарного диабета и диабетической комы / Е.О. Данченко, А.М. Тетюев // Судебная экспертиза Беларуси. – 2016. - № 1 (2). – С. 34-36.
61. Дедов, И.И. Введение в диабетологию (Руководство для врачей) / И.И. Дедов, В.В. Фадеев. – М., 1998. – 200 с.
62. Дедов, И.И., Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова, [и др.] // Сахарный диабет. - 2018. - Т.21. № 3. - С. 144-159.
63. Деев, Л.А. Содержание неорганических веществ в стекловидном теле глаз человека и животных / Л.А. Деев, Е.В. Крюкова, Н.Б. Козлов [и др.] // Офтальмохирургия. – 1999. – № 2. – С. 84–86.
64. Дежинова, Т.А. Судебная биохимия – теория и практика / Т.А. Дежинова, Г.И. Заславский, В.Л. Попов // Альманах судебной медицины. – 2003. – № 6. – С. 7–18.
65. Дежинова, Т.А. Судебно-биохимические исследования / Т.А. Дежинова, В.Л. Попов, Г.И. Заславский. – СПб., 2003. – 100 с.
66. Доброриз, А.М. О сохраняемости карбоксигемоглобина в трупной крови / А.М. Доброриз, Т.В. Хорунжая // Судебно-медицинская экспертиза. – 1997. – № 3. – С. 23–23.
67. Джувалыков, П.Г. О ранних морфологических проявлениях синдрома диссерминированного внутрисосудистого свертывания / П.Г. Джувалыков, Ю.В. Збруев, В.А. Путинцев, Д.В. Богомоллов // Судебная медицина. – 2016. - Т.2, №4. – С. 41-43.
68. Ерлыкина, Е.И. Свойства мембраносвязанных ферментов при нарушении гемодинамики мозга / Е.И. Ерлыкина // Нейрохимия. – 2006. – Т. 23, № 4. – С. 301–306.

69. Ерлыкина, Е.И. Ферментативная характеристика креатинкиназной системы при нарушении гемодинамики мозга / Е.И. Ерлыкина, Т.Ф. Сергеева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 149, № 1. – С. 18–21.
70. Жаров, В.В. О возможности биохимического исследования трупной крови в срок до 21 дня после взятия материала / В.В. Жаров, Г.А. Пашинян, О.Г. Асташкина // Альманах судебной медицины. – 2003. – № 6. – С. 58–59.
71. Зомбовская, Л.С. Судебно-медицинская оценка содержания углеводов в ткани печени и в крови трупов лиц, умерших от острого отравления этанолом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.С. Зомбовская. – М., 1989. – 21 с.
72. Зороастров, О.М. Экспертиза острой смертельной алкогольной интоксикации при исследовании трупа / О.М. Зороастров. – Тюмень: Изд-во Тюменского гос. ун-та, 2003. – 74 с.
73. Зороастров, О.М. Использование отдельных биохимических показателей при диагностике острой смертельной алкогольной интоксикации / О.М. Зороастров, Е.П. Авраменко // Проблемы экспертизы в медицине. – 2004. – № 3. – С.36–36.
74. Иванов, И.Н. Исследование на гемин кровоизлияний в области колото-резаных ран / И.Н. Иванов, И.М. Аверина // Судебно-медицинская экспертиза. – 1997. – № 1. – С. 15–17.
75. Игониная, Н.А. Диагностические критерии и степени тяжести острого отравления метгемоглобинообразователями при чрезвычайных ситуациях химической этиологии [Электронный ресурс] / Н.А. Игониная, Р.А. Тарумов, Н.Ф. Маркизова // Биомедицинский журнал. Medline.ru. – 2015. - ТОМ 16, СТ. 34 (стр. 357–362). – Режим доступа: <http://www.medline.ru/public/art/tom16/> (Дата обращения 10.03.2016).
76. Исаев, Ю.С. К вопросу о значении процессов гликолиза для диагностики типов утопления / Ю.С. Исаев // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики. - Новосибирск-Красноярск, 1995. – Вып.1. – С. 22–24.

77. Искандаров, А.И. Токсикометрия при острых отравлениях угарным газом на фоне алкогольного опьянения / А.И. Искандаров, Б.А. Абдукаримов // Токсикологический вестник. – 2009. – № 4. – С. 12–15.
78. Калинина, Е.В. Окислительный стресс и редокс-зависимый сигналинг при раке предстательной железы / Е.В. Калинина, Е.В. Гаврилюк, В.С. Покровский // Биохимия. – 2022. – Т. 87, № 4. – С. 459-473.
79. Камилов, Ф.Х. Биохимия гормонов и механизмы гормональной регуляции обмена веществ / Ф.Х. Камилов, Э.Г. Давлетов. – Уфа, 1998. – 286 с.
80. Камышников, К.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник: в 2 т. / К.С. Камышников. – 2-е изд. – Минск: Интерпресссервис, 2003.
81. Камышников, К.С. Норма в лабораторной медицине: Справочник / К.С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 336 с.
82. Капустин, А.В. О вариантах признаков смерти от острого отравления алкоголем, обусловленных различными особенностями танатогенеза / А.В. Капустин, Л.С. Зомбовская, О.А. Панфиленко, В.Г. Серебрякова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2003. – № 6. – С. 25–28.
83. Качина, Н.Н. Посмертная оценка гликемии по уровню глюкозы и гликозилированного гемоглобина крови / Н.Н. Качина // Судебно-медицинская экспертиза. – 1991. – № 4. – С. 7–10.
84. Качина, Н.Н. Способ определения гликемии в жидкой трупной крови / Н.Н. Качина: Метод. письмо. – М., 1993. – 22 с.
85. Качина, Н.Н. Сравнительные исследования уровня глюкозы в сухих пятнах крови от доноров и трупов / Н.Н. Качина // Судебно-медицинская экспертиза. – 1994. – № 3. – С. 5–7.
86. Квалификационные тесты по судебной медицине / под. ред. проф. А.А. Солохина. – М., 1994. – 200 с.
87. Кильдюшов, Е.М. К проблеме диагностики острой интоксикации этиловым алкоголем в экспертной практике / Е.М. Кильдюшов, И.В. Буромский, О.В. Кригер // Судебно-медицинская экспертиза. – 2007. – № 2. – С. 14–16.

88. Клевно, В.А. Актуальные и наиболее перспективные научные направления судебной медицины / В.А. Клевно, С.С. Абрамов, Д.В. Богомолов [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2007. – № 1. – С. 3–8.
89. Климова, О.Ю. Биохимические критерии диагностики некоторых причин смерти / О.Ю. Климова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2007. – № 4. – С. 19–20.
90. Клинецвич, Г.Н. Поражения холодом / Г.Н. Клинецвич. - Л.: Медицина, 1973. – 216 с.
91. Ковалев, А.В. Алкоголь-ассоциированная смертность в России (по материалам 2011-2016 г.г.) / А.В. Ковалев, Ю.Е. Морозов, О.В. Самоходская, А.В. Березников // Судебно-медицинская экспертиза. – 2017. - № 6. – С. 4 – 8.
92. Ковалев, А.В. Динамика смертельного травматизма в Российской Федерации с 2003 по 2019 г. / А.В. Ковалев, Я.Д. Забродский, О.В. Самоходская // Судебно-медицинская экспертиза. – 2021. - № 4. – С. 4 – 12.
93. Коротун, В.Н. Вопросы кодирования причин и обстоятельств смерти при погружении человека в воду и от ее воздействия / В.Н. Коротун // Проблемы экспертизы в медицине. – 2008. – № 3–4. – С. 30–33.
94. Коротун, В.Н. К вопросу о классификации условий, обстоятельств и причины смерти при погружении человека в воду и от ее воздействия / В.Н. Коротун, В.И. Витер // Проблемы экспертизы в медицине. – 2008. – № 3–4. – С. 28–30.
95. Коротун, В.Н. Холодовая травма и алкогольное опьянение / В.Н. Коротун // Проблемы экспертизы в медицине. – 2007. - № 4 (28). – С. 31-33.
96. Кузнецова, И.Ю. Возможности и трудности биохимических исследований в судебной медицине / И.Ю. Кузнецова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2004. – № 2. – С. 27–28.
97. Кутяков, В.А. Концентрация макро- и микроэлементов в биологических объектах как диагностический признак в судебно-медицинской экспертной

- практике / В.А. Кутяков, А.Б. Салмина, В.А. Чикун // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 134, № 3. – С. 14–20.
98. Кушаковский, М.С. Клинические формы повреждения гемоглобина / М.С. Кушаковский. – М., 1968. – 328 с.
99. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. / Под ред. проф. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 324 с.
100. Ладейщиков, В.М. Анализ смертности пострадавших с черепно-мозговой травмой по данным Пермского областного бюро судебно-медицинской экспертизы / В.М. Ладейщиков, В.Н. Коротун, Л.И. Борисова // Проблемы экспертизы в медицине. – 2006. – № 4. – С. 70–70.
101. Лелевич, С.В. Функциональное состояние некоторых путей метаболизма глюкозы в печени крыс при хронической алкогольной интоксикации / С.В. Лелевич // Биомедицинская химия. – 2009. – № 6. – С. 727–733.
102. Литвак, А.С. О практической ценности исследования реактивных изменений крови при судебно-медицинской диагностике острого расстройства мозгового кровообращения в результате сдавления шеи петлей / А.С. Литвак, А.В. Чвалун // Судебно-медицинская экспертиза. – 1979. – № 4. – С. 34–34.
103. Лихтерман, Л.Б. Черепно-мозговая травма / Л.Б. Лихтерман. – М.: Медицинская газета, 2003. – 360 с.
104. Лопец, А.Д. Причины смерти; оценка глобальной структуры смертности в период около 1985 года / А.Д. Лопец // Ежеквартальный обзор мировой санитарной статистики (избранные статьи Т. 43): Пер. – Женева, ВОЗ. – М., Медицина. – 1993. – С. 62–76.
105. Лужников, Е.А. Особенности нарушений функциональных и лабораторных показателей при острых отравлениях наркотиками и способы их коррекции / Е.А. Лужников, К.К. Ильяшенко, Г.Н. Суходолова [и др.] / Метод. рекомендации каф. клин. токсикологии РМАПО МЗ РФ. – М., 2002.
106. Лужников, Е.А. Клиническая токсикология / Е.А. Лужников, Г.Н. Суходолова. – М., 2008. – 576 с.

107. Лукьянчиков, В.С. Кетоз и кетоацидоз. Патобиохимический и клинический аспект / В.С. Лукьянчиков // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 23. – С. 1301–1305.
108. Лычев, В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / В.Г. Лычев. – 2-е изд., перераб. и доп. – Н.Новгород: Изд-во НГМА, 1998. – 191 с.: илл.
109. Любовицкий, А.В. Изменение содержания глюкозы у погибших от механической асфиксии / А.В. Любовицкий, В.Н. Коротун, Н.В. Чемурзиева // Всероссийский съезд судебных медиков, 3-й: Мат. – Саратов, 1992. – Ч. 2. – С. 312–314.
110. Максимов, А.В. Характеристика смертельного дорожно-транспортного травматизма в московской области / А.В. Максимов, С.А. Кучук // Судебная медицина. - 2020. - Т. 6, № 3. - С. 36-40.
111. Малахова, М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации / М.Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 1995. – Т. 1, № 2. – С.61–64.
112. Мальцев, С.В. К вопросу о достоверности показателя смертности от сердечно-сосудистых заболеваний / С.В. Мальцев // Актуальные вопросы теории и практики судебно-медицинской экспертизы. – Екатеринбург, 1998. – С. 71–74.
113. Маркизова, Н.Ф. Спирты: Серия «Токсикология для врачей» / Н.Ф. Маркизова, А.Н. Гребенюк, В.А. Башарин, Е.Ю. Бонитенко. – СПб.: Фолиант, 2004. – 112 с.
114. Маслякова, Г.Н. О сущности и значении диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в патологии / Г.Н. Маслякова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – № 1. – С. 8–12.
115. Международная классификация болезней МКБ–10. – М., 1996. – Ч.1–3.
116. Мельникова, Е.Ю. Смертельные отравления окисью углерода в детском возрасте / Е.Ю. Мельникова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2002. – № 3. – С. 31–32.

117. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен). Учебное пособие / Под ред. проф. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.
118. Михайличенко, Б.В. Комплексная биохимическая оценка показателей реактивных изменений травмированной кожи для диагностики прижизненности и давности возникновения повреждений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Б.В. Михайличенко. – М., 1992.
119. Михайличенко, Б.В. Определение прижизненности механических повреждений по количественному содержанию свободного гистамина в травмированной коже: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Б.В. Михайличенко. – М., 1987.
120. Мишин, Е.С. Судебно-медицинская экспертиза удушения петлей // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.С. Мишин. – СПб., 1997. – 30 с.
121. Молин, Ю.А. Особенности развития странгуляционной асфиксии при различных способах полного повешения // Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.А. Молин. - Л., 1980. – 20 с.
122. Молин, Ю.А. Судебно-медицинская экспертиза повешения / Ю.А. Молин. – СПб.: Проффессионал, 2014. – 320 с.; 76 ил.
123. Молин, Ю.А. Судебно-медицинская экспертиза повешения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю.А. Молин. – СПб., 1996. – 33 с.
124. Морозов, Ю.Е. Гистохимические маркеры алкогольной интоксикации в ткани головного мозга и их судебно-медицинское значение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю.Е. Морозов. – М., 2002. – 35 с.
125. Недугов, Г.В. Определение давности субдуральных гематом по концентрации метгемоглобина / Г.В. Недугов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2010. – № 5. – С. 4–6.
126. Николаев, Б.С. О возможности посмертной диагностики сахарного диабета / Б.С. Николаев, А.Ф. Кинле, О.Ю. Самаркина // Судебно-медицинская экспертиза. – 2010. – № 5. – С. 39–40.

127. Николайчик, В.В. Способ определения «средних молекул» / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский [и др.] // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 13–18.
128. Об обнаружении и определении этилового алкоголя в крови и моче методом газо-жидкостной хроматографии: метод. письмо / № 10 – 95 / 14 – 32 от 22.04.1968 г. главное управление лечебно-профилакт. помощи МЗ СССР. – М., 1968. – 12 с.
129. Об определении гликогена в печени, миокарде и скелетной мышце при некоторых видах смерти: Письмо Бюро главной судебно-медицинской экспертизы МЗ РСФСР. – М., 1991. – 13с.
130. Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации: Приказ № 346н от 12 мая 2010 г. // Сб. норматив. правовых документов, регулирующих деятельность государств. судебно-мед. учреждений Российской Федерации. – Пермь: ГУЗОТ «ПОБСМЭ», 2010. – 186 с.
131. Обухова, Л.М. Определение веществ низкой и средней молекулярной массы в сыворотке крови как дополнительный диагностический критерий при смертельных отравлениях наркотическими веществами / Л.М. Обухова, Н.А. Андриянова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2014. – № 6. – С. 37–39.
132. Овчаров, В.К. К проблеме достоверности статистики причин смерти населения / В.К. Овчаров, Е.А. Тишук, В.П. Поспелов [и др.] // Проблемы социальной гигиены и истории медицины. – 1994. – № 2. – С. 19–22.
133. Ольбинская, Л.И. Коронарная и миокардиальная недостаточность / Л.И. Ольбинская, П.Ф. Литвицкий. – М.: Медицина, 1986. – 272 с.: илл.
134. Определение гликогена в миокарде, печени, скелетной мышце как метод лабораторной дифференциальной диагностики при смерти от острого отравления этанолом, ишемической болезни сердца и общего охлаждения:

- Письмо / № 1688 от 28.07.88 г. главный судебно-медицинский эксперт МЗ. – М., 1988. – 7 с.
135. Определение общей активности лактатдегидрогеназы и ее изоферментов головного мозга, миокарда и печени как метод лабораторной дифференциальной диагностики при смерти от острого отравления этиловым алкоголем и ишемической болезни сердца: Письмо / № 1189/01-04 от 24.06.91 г. Бюро главной судебно-медицинской экспертизы МЗ РСФСР. – М., 1991. – 11 с.
136. Орбиданс, А.Г. Экспериментальное обоснование использования сорбентов при остром отравлении этанолом / А.Г. Орбиданс, Г.А. Терехин, Е.В. Владимирский, Н.А. Терехина // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2009. - № 4. – С. 29-30.
137. Остапенко, Ю.Н. Острые отравления в России: тенденции последних лет / Ю.Н. Остапенко, А.В. Ковалев, В.И. Казачков, [и др.] // Эфферентная терапия. – 2015. – Т.21, № 5. – С. 48.
138. Папышев, И.П. Судебно-медицинское значение уровня миоглобина в крови, миокарде и скелетных мышцах при смертельных отравлениях наркотиками опиатной группы / Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.П. Папышев. – М., 2014. – 24 с.
139. Папышев, И.П. Биохимическая диагностика смертельной опишной интоксикации / И.П. Папышев // Судебно-медицинская экспертиза. – 2013. – № 2. – С. 30–32.
140. Патент 2131700 RU. Способ диагностики гипергликемической комы в постмортальном периоде / Акимов П.А., Терехина Н.А. // Изобретения. Полезные модели. – № 98105988/14; Заявл. 02.04.1998; Оpubл. 20.06.1999; Бюл. № 17. – 6 с.
141. Патент 2461832 RU. Способ диагностики злоупотребления алкоголем / Высокогорский В.А., Арзамасова О.А., Лукина Н.Ю. // Изобретения. Полезные модели. – № 2010127585/15; Заявл. 02.07.2010; Оpubл. 20.09.2012; Бюл. № 26. – 6 с.

142. Пермяков, А.В. Патоморфология и танатогенез алкогольной интоксикации / А.В. Пермяков, В.И. Витер. – Ижевск: Экспертиза, 2002. – 91 с.
143. Пермяков, А.В. Роль алкоголя в пато- и танатогенезе утопления / А.В. Пермяков, М.С. Ковалева // Проблемы экспертизы в медицине. – 2002. – № 1. – С. 43–43.
144. Пиголкин, Ю.И. Судебно-медицинская диагностика острой и хронической алкогольной интоксикации / Ю.И. Пиголкин, Ю.Е. Морозов, В.К. Мамедов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2012. – № 1. – С. 30–33.
145. Попов, В.Л. Гипергликемия при холодовой травме / В.Л. Попов, В.Д. Исаков, В.И. Ситник // Судебно-медицинская экспертиза. – 1990. – № 4. – С. 54–55.
146. Попов, В.Л. Решенные и нерешенные проблемы судебной медицины / В.Л. Попов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2011. – № 1. – С. 4–9.
147. Попов, В.Л. Судебно-медицинская экспертиза: справочник / В.Л. Попов. – СПб.: Специальная литература, 1997. – 332 с.
148. Породенко, В.А. Проблемы дифференциальной диагностики и их судебно-медицинской оценки различных форм черепно-мозговой травмы / В.А. Породенко, И.В. Ершова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2011. – № 5. – С. 8–10.
149. Преснякова, М.В. Нарушение системы гемостаза в острый период ожоговой болезни / М.В. Преснякова, А.Н. Сидоркина, В.Г. Сидоркин // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – № 3. – С. 44–51.
150. Пурдяев, Ю.С. К диагностике жировой эмболии гнилостно измененных легких / Ю.С. Пурдяев, В.И. Алисиевич // Судебно-медицинская экспертиза. – 1989. – № 4. – С. 10–12.
151. Путинцев, В.А. Морфологические признаки различных темпов наступления смерти / В.А. Путинцев, Д.В. Богомолов, Д.В. Сундуков // Общая реаниматология. – 2018. – Т.14, № 4. – С. 11-13.
152. Резник, А.Г. Информативность электролитов, глюкозы и мочевины перикардальной жидкости при различных терминальных состояниях / А.Г.

- Резник, И.Н. Иванов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2008. – № 6. – С. 21–24.
153. Салмина, А.Б. Современные представления об ионных каналах и каналопатиях (обзор литературы) / А.Б. Салмина, Н.А. Шнайдер, С.В. Михуткина // Сибирское медицинское обозрение. – 2005. – № 1 (34). – С. 75–78.
154. Сборщик, Е.А. О судебно-медицинской диагностике отравлений нитратами и нитритами / Е.А. Сборщик, А.Ф. Фартушный, А.П. Сухин // Судебно-медицинская экспертиза. – 2005. – № 1. – С. 28–30.
155. Сергиенко, В.И. Медицинская статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Богданова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.
156. Смирнов, Вл.Вл. Особенности генеза смерти при общем охлаждении / Вл.Вл. Смирнов, В.В. Смирнов // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики на современном этапе. Всеросс. научно-практ. конф. с международ. участием, посвящ. 75-летию Росс. центра судебно-мед. экспертизы: Мат. – М., 2006. – С. 245–246.
157. Смусин, А.С. Судебно-медицинская экспертиза отравлений антихолинэстеразными веществами / А.С. Смусин. – М., 1968. – 192 с.
158. Соловьев, В.Г. Изменение параметров свертывания крови в условиях хронической интоксикации / В.Г. Соловьев, С.П. Калашникова, Е.Г. Никулина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 28, № 4. – С. 74-77.
159. Солохин, Е.В. Количественное определение миоглобина в судебно-медицинской практике / Е.В. Солохин, А.М. Потемкин // Судебно-медицинская экспертиза. – 2013. – № 1. – С. 27–30.
160. Старостина, В.К. Холинэстераза: диагностическое значение и методы анализа / В.К. Старостина, С.А. Дегтева // Поликлиника. – 2010. – № 3. – С. 26–29.
161. Степанченко, О.А. Смертность лиц с сахарным диабетом: основные причины, факторы риска, клинические ошибки / О.А. Степанченко, Т.Ю.

- Хохлова, Е.Х. Баринов // Вестник медицинского стоматологического института. – 2022. - № 2 (61). – С. 15-18.
162. Судебно-медицинская оценка некоторых показателей углеводного обмена при смерти от острого отравления этиловым алкоголем и ишемической болезни сердца: Метод. рекомендации / № 583/01-02 Бюро главной судебно-мед. экспертизы МЗ РСФСР. – М., 1994. – 28 с.
163. Сундуков, Д.В. Использование современных судебно-медицинских методов посмертной диагностики кровопотери / Д.В. Сундуков, В.А. Путинцев, В.В. Шекера, [и др.] // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2021. – Т. 25, № 2. С. 154-161.
164. Сушко, В.А. Судебно-медицинское значение определения свободного серотонина в травмированной коже для диагностики прижизненности и давности возникновения механических повреждений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Сушко. – 1987.
165. Тарасова, Н.В. Обеспеченность медицинскими кадрами для реализации функции сбора и контроля качества кодирования причины смерти в медицинских организациях / Н.В. Тарасова, Е.Х. Баринов, А.Е. Мальцев // Вятский медицинский вестник. – 2023. – Т. 79, № 3. – С. 77-80.
166. Творогова, М.Г. Сопоставление уровня фруктозамина, гликозилированного гемоглобина и глюкозы у больных диабетом II типа / М.Г. Творогова, Т.М. Зайцева, Е.Е. Аронская [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 1995. – № 1. – С. 10–12.
167. Терехина, Н.А. Биохимический анализ стекловидного тела глаза в постмортальной диагностике диабетических ком / Н.А. Терехина, П.А. Акимов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2005. – № 2. – С. 24–25.
168. Терехина, Н.А. Окислительная модификация белков, проницаемость эритроцитарных мембран и активность гамма-глутамилтранспептидазы при различных интоксикациях / Н.А. Терехина, Г.А. Терехин, Е.В. Жидко,

- О.Г. Горячева // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т. 20, № 4. – С. 78-82.
169. Тиунов, Л.А. Токсикология окиси углерода / Л.А. Тиунов, В.В. Кустов. – Л., 1969. – 288 с.
170. Тиунов, Л.А. Токсические метгемоглобинемии (обзор литературы) / Л.А. Тиунов, В.Г. Жуков, В.А. Иванова // Военно-медицинский журнал. – 1991. – № 12. – С. 41–44.
171. Толстолицкий, В.Ю. Зависимость активности ионов калия от места забора трупной крови / В.Ю. Толстолицкий, Д.Е. Колодкин // Актуальные аспекты судебной медицины. – Ижевск, 1992. – С. 57–66.
172. Толстолицкий, В.Ю. Закономерности кинетики ряда биохимических процессов в постмортальном периоде / В.Ю. Толстолицкий, Д.Е. Колодкин // Всеросс. съезд судебных медиков, 3-й: Мат. – Саратов, 1992. – Ч. 2. – С. 279–283.
173. Толстолицкий, В.Ю. Роль клеточных мембран в посмертной динамике энергозависимых процессов / В.Ю. Толстолицкий // Актуальные аспекты судебной медицины. – Ижевск, 1992. – С. 48–56.
174. Томилин, В.В. Проблема переживаемости тканей при использовании современных методов морфологического исследования / В.В. Томилин, И.П. Туманов, О.А. Захарова [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 1999. – № 4. – С. 12–15.
175. Томилин, В.В. Диагностика смерти от ожогового шока / В.В. Томилин, В.П. Туманов, Т.К. Осипенкова-Вичтомова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2001 – № 5. – С. 3–5.
176. Травенко, Е.Н. Состояние моноаминоксидаз крови и печени при смертельных алкогольных интоксикациях (разработка критериев судебно-медицинской биохимической диагностики) / Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Травенко. – М., 1996. – 20 с.
177. Фаткуллин, К.В. Клиническое значение и современные методологические аспекты определения уровня карбокси- и метгемоглобина в крови / К.В.

- Фаткуллин, А.Ж. Гильманов, Д.В. Костюков // Практическая медицина. – 2014. – № 3 (79). – С. 18–23.
178. Хаит, М.М. Судебно-медицинская диагностика ранних ишемических изменений в сердце человека методом пламенной фотометрии миокарда: Метод. рекомендации МЗ УССР / М. М. Хаит. – Киев, 1982. – 19 с.
179. Хохлов, В.В. Судебная медицина: руководство / В.В. Хохлов, Л.Е. Кузнецов. – Смоленск, 1998. – 800 с.
180. Царюк, Л.А. Определение концентрации фибриногена плазмы крови методом сульфитного осаждения / Л.А. Царюк, В.Н. Рыбачук, Л.И. Шевченко, В.М. Толстых // Вопросы медицинской химии. – 1979. – № 1. – С. 97–101.
181. Чертовских, А.А. Установление прижизненности странгуляционной борозды по содержанию гемина / А.А. Чертовских, Е.С. Тучик, О.Г. Асташкина // Медицинская экспертиза и право. – 2014. – № 2. – С. 15–18.
182. Чикун, В.И. Комплексные морфологические и фотометрические исследования при судебно-медицинском установлении давности черепно-мозговой травмы: Автореф. дис. ... канд мед. наук / В.И. Чикун. – Барнаул, 2002. – 26 с.
183. Чудаков, А.Ю. К вопросу судебно-медицинской диагностики причины смерти человека от действия низкой температуры в воде / А.Ю. Чудаков, И.А.Толмачёв, Ю.А.Хрусталёва, А.П. Божченко // Судебная медицина. - 2023. - № 2. - С. 125-134.
184. Чулков, В.С. Факторы кардиометаболического риска при различных фенотипах ожирения в молодом возрасте / В.С. Чулков, А.И. Синицкий, Н.К. Вереина, [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. - № 6. – С. 181.
185. Чучин, М.Ю. Травматический ишемический инсульт в детском возрасте / М.Ю. Чучин, Л.Л. Науменко // Журнал неврологии и психиатрии. – 2004. – № 12. – С. 3–13.

186. Шигеев, В.Б. Судебно-медицинская оценка причин и условий возникновения холодовой травмы / В.Б. Шигеев, С.В. Шигеев // Судебно-медицинская экспертиза. - 2017. - №3. - С.42-49.
187. Шигеев, В.Б. Холодовая смерть / В.Б. Шигеев, С.В. Шигеев, Е.М. Колударова. – М., 2004. – 184 с.
188. Шигеев, С.В. Очерки о холодовой травме / С.В. Шигеев, В.Б. Шигеев. – М., 2016. -Типография "Август Борг" – 528 с.
189. Юлдашев, А.А. Определение давности острых травматических субдуральных кровоизлияний (комплексное спектрофотометрическое, радиоспектрометрическое, морфологическое исследование): Автореф. дис. ... канд мед. наук / А.А. Юлдашев. – М., 2002. – 28 с.
190. Adhikari, P.M. Changing profile of diabetic ketosis / P.M. Adhikari, N. Mohammed, P. Pereira // J. Indian Med. Assoc. – 1997. – Vol. 95, I. 10. – P. 540–542.
191. Akane, A. Analysis of glycated albumin in postmortem blood samples as the diagnostic parameters of diabetes mellitus / A. Akane, H. Shiono, K. Matsubara [et al.] // Nippon Hoigaku Zasshi. – 1992. – Vol. 46, I. 4. – P. 237–243.
192. Akane, A. Colorimetric determination of fructosamine in hemolytic samples for the postmortem diagnosis of diabetes mellitus / A. Akane, H. Shiono, K. Matsubara [et al.] // Nippon Hoigaku Zasshi. – 1991. – Vol. 45, I. 5–6. – P. 367–374.
193. Ali, Z. Diabetic ketoacidosis: a silent death / Z. Ali, B. Levine, M. Ripple, D.R. Fowler // Am. J. Forensic Med. Pathol. – 2012 – Vol. 33, I. 3. – P. 189–193.
194. Antonetti, D.A. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. Penn State Retina Research Group / D.A. Antonetti, A.J. Barber, S. Khin [et al.] // Diabetes. – 1998. – Vol. 47, I. 12. – P. 1953–1959.

195. Asadi-Pooya, A.A. A reappraisal of injuries and accidents in people with epilepsy / A.A. Asadi-Pooya, T. Tomson // *Curr. Opin. Neurol.* - 2021. - Vol. 34, I. 2. - P. 182-187.
196. Asplund, C.A. Hypothesised mechanisms of swimming-related death: a systematic review / C.A. Asplund, L.L. Creswell // *Br. J. Sports Med.* - 2016 - Vol. 50, I. 22. - P. 1360-1366.
197. Astrup, B.S. The routine use of C-reactive protein in forensic investigations / B.S. Astrup, J.L. Thomsen // *Forensic Sci Int.* - 2007. - Vol. 172, I. 1. - P. 49-55.
198. Banaschak, S. Suicide of a diabetic by inducing hyperglycemic coma / S. Banaschak, T. Bajanowski, B. Brinkmann // *Int. J. Legal Med.* - 2000. - Vol. 113, I. 3. - P. 162-163.
199. Banka, K. Glucocorticosteroids as a markers of death from hypothermia / K. Banka, G. Teresinski, G. Buszewicz, R. Madro // *Forensic Sci. Int.* - 2013. - Vol. 229. - P. 60-65.
200. Beauvieux, M.C. Time-dependent effect of ethanol force-feeding on glycogen repletion: NMR evidence of a link with ATP turnover in rat liver / M.C. Beauvieux, H. Gin, H. Roumes [et al.] // *Alcohol* - 2015. - Vol. 49, I. 6. - P. 607-615.
201. Belsey, S.L. Postmortem biochemistry : Current applications / S.L. Belsey, R.J. Flanagan // *J. Forensic Leg. Med.* - 2016. - Vol. 41. - P. 49-57.
202. Boulagnon, C. Post-mortem biochemistry of vitreous humor and glucose metabolism: an update / C. Boulagnon, R. Garnotel, P. Fornes, P. Gillery // *Clin. Chem. Lab. Med.* - 2011. - Vol. 49, I. 8. - P. 1265-1270.
203. Bowdle, T.A. Is etomidate sedation associated with excess mortality in intensive care unit patients? What is the evidence? / T.A. Bowdle // *Anesth Analg.* - 2017. - Vol. 125, I. 2. - P. 713.
204. Bowes, H. Swim performance and thermoregulatory effects of wearing clothing in a simulated cold-water survival situation / H. Bowes, C.M. Eglin, M.J. Tipton, M.J. Barwood // *Eur. J. Appl. Physiol.* - 2016. - Vol. 116, I. 4. - P. 759-767.

205. Boyle, P.J. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics / P.J. Boyle, N.S. Schwartz, S.D. Shan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 318, I. 23. – P. 1487–1492.
206. Bray, M. The effect of chilling, freezing, and rewarming on the postmortem chemistry of vitreous humor / M. Bray // *J. Forensic Sci.* – 1984. – Vol. 29, I. 2. – P. 404–411.
207. Bray, M. The eye as a chemical indicator of environmental temperature at the time of death / M. Bray // *J. Forensic Sci.* – 1984. – Vol. 29, I. 2. – P. 396–403.
208. Bray, M. Vitreous humor chemistry in deaths associated with rapid chilling and prolonged freshwater immersion / M. Bray, J.L. Luke, B.D. Blackbourne // *J. Forensic Sci.* – 1983. – Vol. 28, I. 3. – P. 588–593.
209. Breitling, B. Post-mortem serum concentrations of GFAP correlate with agony time but do not indicate a primary cerebral cause of death [Электронный ресурс] / B. Breitling, R. Brunkhorst, M. Verhoff, C. Foerch // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, I. 10. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205323>
210. Brinkmann, B. Ketoacidosis and lactic acidosis - frequent causes of death in chronic alcoholics? / B. Brinkmann, G. Fechner, B. Karger, A. DuChesne // *Int. J. Legal Med.* – 1998. – Vol. 111, I. 3. – P. 115–119.
211. Bugelli, V. CLEIA of humor vitreous in a case of suicidal insulin overdose / V. Bugelli, C.P. Campobasso, A. Angelino [et al.] // *Leg Med (Tokyo).* – 2019. – Vol. 40. – P. 22-25.
212. Burke, L.M. Effect of alcohol intake on muscle glycogen storage after prolonged exercise / L.M. Burke, G.R. Collier, E.M. Broad [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 95, I. 3. – P. 983–990.
213. Busulu, S. Variant haemoglobin may affect measurements / S. Busulu // *Brit. Med. J.* – 1995. – Vol. 310, I. 6981. – P. 740–740.
214. Brun, J.F. Postprandial reactive hypoglycemia / J.F. Brun, C. Fedou, J. Mercier // *Diabetes Metab.* - 2000. - Vol. 26. – I. 5. - P. 337-351.

215. Byard, R.W. Diabetic ketoacidosis – a possible complicating factor in deaths associated with drug overdose: two case reports / R.W. Byard, K.J. Riches, C. Kostakis, H.E. Felgate // *Med. Sci. Law.* – 2006. – Vol. 46, I. 1. – P. 81–84.
216. Caduff, F. Die nächtliche Hypoglykämie unter Berücksichtigung der hormonellen Gegenregulation bei Typ-I-Diabetikern unter Insulintherapie / F. Caduff, H.J. Vonesch, M. Klopstein, W. Berger // *Schweiz. med. Wschr.* – 1989. – Bd. 119, № 1. – S. 9–15.
217. Castillo, A. Analysis of the blood-retinal barrier: its relation to clinical and metabolic factors and progression to retinopathy in juvenile diabetics. A 4-year follow-up study / A. Castillo, J.M. Benitez del Castillo, D. Diaz [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 234, I. 4. – P. 246–250.
218. Chen, C. Post-mortem glycosylated hemoglobin (HbA1c): evidence for a history of diabetes mellitus / C. Chen, S. Glagov, M. Mako [et al.] // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 1983. – Vol. 13, I. 5. – P. 407–410.
219. Coe, J.I. Hypothermia: autopsy findings and vitreous glucose / J.I. Coe // *J. Forensic Sci.* – 1984. – Vol. 29, I. 2. – P. 389–395.
220. Coe, J.I. Vitreous potassium as a measure of the postmortem interval: an historical review and critical evaluation / J.I. Coe // *Forensic Sci. Int.* – 1989. – Vol. 42, I. 3. – P. 201–213.
221. Cox, T. Interference with glycated hemoglobin by hemoglobin F may be greater than is generally assumed / T. Cox, P.P. Hess, G.D. Thompson, S.S. Levinson // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1993. – Vol. 99. – P. 137–141.
222. Danzl, D. Hypothermia and Peripheral Cold Injuries / D. Danzl, L. Jameson, A. Fauci, [et al.] - *Harrison's Principles of Internal Medicine (20th ed.)*. - 2018, McGraw-Hill Education. ISBN 978-1259644030.
223. Davis, E.A. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM / E.A. Davis, B. Keating, G.C. Byrne [et al.] // *Diabetes Care.* – 1997. – Vol. 20, I. 1. – P. 22–25.

224. de Letter, E.A. Can routinely combined analysis of glucose and lactate in vitreous humour be useful in current forensic practice? / E.A. de Letter, M.N. Piette // *Am. J. Forensic Med. Pathol.* – 1998. – Vol. 19, I. 4. – P. 335–342.
225. Debaty, G. Outcome after severe accidental hypothermia in the French Alps: A 10-year review / G. Debaty, I. Moustapha, P. Bouzat [et al.] // *Resuscitation.* – 2015. – Vol. 93. – P. 118–123.
226. Dickinson, G.M. Hypothermia-related Deaths: A 10-year Retrospective Study of Two Major Metropolitan Cities in the United States. / G.M. Dickinson, G.X. Maya, Y. Lo, H.C. Jarvis // *J. Forensic Sci.* 2020. - Vol. 65, I. 6. – P. 2013-2018.
227. D'Ovidio, C. Evaluation of urinary catecholamines to reconstruct the individual death process after the catastrophe of Rigopiano (Italy) [Электронный ресурс] / C. D'Ovidio, M. Bonelli, E. Risato, [et al.] // *J. Forensic Leg. Med.* – 2020. - Vol. 70. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2020.101908>
228. Drolet, R. The evaluation of postmortem ocular fluid analysis as a diagnostic aid in sows / R. Drolet, S. D'Allaire, M. Chagnon // *J. Vet. Diagn. Invest.* – 1990. – Vol. 2, I. 1. – P. 9–13.
229. Elghobashy, M. Investigation and Causes of Spontaneous (Non-Diabetic) Hypoglycaemia in Adults: Pitfalls to Avoid [Электронный ресурс] / M. Elghobashy, R. Gama, R.A. Sulaiman // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – Vol. 13, I. 20. – URL: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13203275>
230. Elliott, S. The post-mortem relationship between beta-hydroxybutyrate (BHB), acetone and ethanol in ketoacidosis / S. Elliott, C. Smith, D. Cassidy // *Forensic Sci. Int.* – 2010. – Vol. 198, I. 1–3. – P. 53–57.
231. Felby, S. The postmortem distribution of ketone bodies between blood, vitreous humor, spinal fluid, and urine / S. Felby, E. Neilsen, J.L. Thomsen // *Forensic Sci. Med. Pathol.* – 2008. – Vol. 4, I. 2. – P. 100–107.
232. Fluckiger, R. In vitro synthesis of hemoglobin A1c / R. Fluckiger, K.H. Winterhalter // *FEBS letters.* – 1976. – Vol. 71, I. 2. – P. 356–360.
233. Freisleder, A. [Fatality in diabetic coma during foreign travel] / A. Freisleder, K. Puschel // *Gesundheitswesen.* – 1992. – Bd. 54, № 11. – S. 652–654.

234. Fujita, M.Q. Serum C-reactive protein level in postmortem blood – an analysis with special reference to the cause of death and survival time / M.Q. Fujita, B.L. Zhu, K. Ishida [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2002. – Vol. 130, I. 2–3. – P. 160–166.
235. Gabbay, K.H. Glycosylated hemoglobins: increased glycosylation of hemoglobin A in diabetic patients / K.H. Gabbay, J.M. Sosenko, G.A. Banuchi [et al.] // *Diabetes.* – 1979. – Vol. 28, I. 4. – P. 337–340.
236. Gardiner, E.E. Postmortem time and storage temperature affect the concentrations of hypoxanthine, other purines, pyrimidines, and nucleosides in avian and porcine vitreous humor / E.E. Gardiner, R.C. Newberry, J.Y. Keng // *Pediatr. Res.* – 1989. – Vol. 26, I. 6. – P. 639–642.
237. Garland, J. Post mortem tryptase. A review of literature on its use sampling and interpretation in the investigation of fatal anaphylaxis / J. Garland, B. Ondruschka, U. Da Broi, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* - 2020. - Vol. 314, - 110415.
238. Garriga, J. Metabolic effects of ethanol on primary cell cultures of rat skeletal muscle / J. Garriga, J. Fernandes-Sola, E. Adanero [et al.] // *Alcohol.* – 2005. – Vol. 35, I. 1. – P. 75–82.
239. Go, A. Analysis of hypoxanthine and lactic acid levels in vitreous humor for the estimation of post-mortem interval (PMI) using LC-MS/MS / A. Go, G. Shim, J. Park, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2019. – Vol. 299. P. 135-141.
240. Godal, H.C. Ethanol gelation and fibrin monomers in plasma / H.C. Godal, U. Abildgaard, P. Kierulf // *Scand. J. Haematol. Suppl.* – 1971. – I. 13. – P. 189–191.
241. Grefhorst, A. Multiple effects of cold exposure on livers of male mice / A. Grefhorst, J.C. van den Beukel, W. Dijk, [et al.] // *Journal of Endocrinology.* – 2018. - Vol. 238, I. 2. – P. 91–106.
242. Grenier, V. Enzymatic assay for GHB determination in forensic matrices / V. Grenier, G. Huppé, M. Lamarche, P. Mireault // *J. Anal. Toxicol.* – 2012. – Vol. 36, I. 7. – P. 523–528.

243. Gupta, K.K. Assessment of Serum cholinesterase and Serum Creatinine Phosphokinase Levels in Organophosphorus Poisoning Patients at a Tertiary Care Centre of Northern India / K.K. Gupta, S. Srivastava, K. Usman, [et al.] // *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*. – 2023. – Vol. 17, N. 1. – P. 128–133.
244. He, J. Acute ethanol exposure inhibits insulin signaling in the liver / J. He, S. de la Monte, J.R. Wands // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46, I. 6. – P. 1791–1800.
245. Hervet, T. Catecholamines and their O-methylated metabolites in vitreous humor in hypothermia cases / T. Hervet, G. Teresiński, P. Hejna [et al.] // *Forensic Sci. Med. Pathol.* – 2016. – Vol. 12, I. 2. – P. 163–169.
246. Hess, C. Death due to diabetic ketoacidosis: Induction by the consumption of synthetic cannabinoids? [Электронный ресурс] / C. Hess, S. Stockhausen, G. Kernbach-Wighton, B. Madea // *Forensic Sci. Int.* – 2015. – Vol. 257. – e6–e11. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2015.08.012>
247. Hess, C. Detection of diabetic metabolism disorders post-mortem – forensic case reports on cause of death hyperglycaemia / C. Hess, K. Wöllner, F. Musshoff, B. Madea // *Drug Test Anal.* – 2013. – Vol. 5, I. 9–10. – P. 795–801.
248. Hess, C. Determination of hypoglycaemia induced by insulin or its synthetic analogues post mortem / C. Hess, B. Madea, T. Daldrup, [et al.] // *Drug Test Anal.* – 2013, I. 5. – P. 802–807.
249. Hess, C. Disorders of glucose metabolism – post mortem analyses in forensic cases: part I / C. Hess, F. Musshoff, B. Madea // *Int. J. Legal Med.* – 2011. – Vol. 125, I. 2. – P. 163–170.
250. Hindle, E.J. The diagnostic value of glycated haemoglobin levels in postmortem blood / E.J. Hindle, G.M. Rostron, J.A. Gatt // *Ann. Clin. Biochem.* – 1985. – Vol. 22, (Pt 2). – P. 144–147.
251. Iten, P.X. Beta-hydroxybutyric acid - an indicator for an alcoholic ketoacidosis as cause of death in deceased alcohol abusers / P.X. Iten, M. Meier // *J. Forensic Sci.* – 2000. – Vol. 45, I. 3. – P. 624–632.

252. Jain, H. Alcohol induced ketoacidosis, severe hypoglycemia and irreversible encephalopathy / Jain H, Beriwal S, Singh S. // *Med. Sci. Monit.* – 2002. – Vol.8, I. 11. – P. 77–79.
253. James, R.A. Determination of postmortem interval by sampling vitreous humor / R.A. James, P.A. Hoadley, B.G. Sampson // *Am. J. Forensic Med. Pathol.* – 1997. – Vol. 18, I. 2. – P. 158–162.
254. Jashnani, K.D. Vitreous humor: biochemical constituents in estimation of postmortem interval / K D. Jashnani, S.A. Kale, A.B. Rupani // *J. Forensic Sci.* – 2010. - Vol. 55. I. 6. – P.1523-1527.
255. Kanto-Nishimaki, Y. Investigation of oxyhemoglobin and carboxyhemoglobin ratios in right and left cardiac blood for diagnosis of fatal hypothermia and death by fire / Y. Kanto-Nishimaki, H. Saito, M. Watanabe-Aoyagi [et al.] // *Leg. Med. (Tokyo).* – 2014. – Vol. 16, I. 6. – P. 321–325.
256. Kaplan, L.A. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis and Correlation* / L.A. Kaplan, A.J. Pesce. – 3-d Ed. – St. Louis, 1996.
257. Karlovsek, M.Z. Diagnostic values of combined glucose and lactate values in cerebrospinal fluid and vitreous humour - our experiences / M.Z. Karlovsek // *Forensic Sci. Int.* – 2004. – Vol.146, Suppl:S. – P. 19–23.
258. Keane, M. Triad of death: the importance of temperature monitoring in trauma patients / M. Keane // *Emerg. Nurse.* – 2016. – Vol. 24, I. 5. – P. 19–23.
259. Kock, K.F. Armanni-Ebstein lesions of the kidney: diagnostic of death in diabetic coma? / K.F. Kock, V. Vestergaard // *Forensic Sci. Int.* – 1994. – Vol. 67, I. 3. – P. 169–174.
260. Lange, N. Human postmortem interval estimation from vitreous potassium: an analysis of original data from six different studies / N. Lange, S. Swearer, W.Q. Sturner // *Forensic Sci. Int.* – 1994. – Vol. 66, I. 3. – P. 159–174.
261. Latallo, Z.S. Preparation of soluble fibrin complexes in plasma / Z.S. Latallo, Z. Wegzynowicz, M. Kopec // *Scand. J. Haematol. Suppl.* – 1971. – I. 13. – P. 385–385.

262. Lendoiro, E. Applications of Tandem Mass Spectrometry (LC-MSMS) in estimating the post-mortem interval using the biochemistry of the vitreous humour / E. Lendoiro, C. Cordeiro, M.S. Rodríguez-Calvo [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2012. – Vol. 223, I. 1–3. – P. 160–164.
263. Liebner, S. Maturation of the blood-retina barrier in the developing pecten oculi of the chicken / S. Liebner, H. Gerhardt, H. Wolburg // *Brain Res. Dev. Brain Res.* – 1997. – Vol. 100, I. 2. – P. 205–219.
264. Lionte, C. Toxic-induced hypoglycemia in clinical practice / C. Lionte, L. Sorodos, V. Laba // *Rom. J. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 42, I. 2. – P.447–455.
265. Lopez, C.H. Zonation of the action of ethanol on gluconeogenesis and ketogenesis studied in the bivascularly perfused rat liver / C.H. Lopez, F. Suzuki-Kemmelmeier, J. Constantin, A. Bracht // *Chem. Biol. Interact.* – 2009. – Vol. 177, I. 2. – P. 89–95.
266. Madea, B. Hypoxanthine in vitreous humor and cerebrospinal fluid – a marker of postmortem interval and prolonged (vital) hypoxia? Remarks also on hypoxanthine in SIDS / B. Madea, H. Kaferstein, N. Hermann, G. Sticht // *Forensic Sci Int.* – 1994. – Vol. 65, I. 1. – P. 19–31.
267. Madea, B. Methods for determining time of death / B. Madea // *Forensic Sci. Med. Pathol.* – 2016. - Vol. 12. I. 4. – P.451-485.
268. Madea, B. Postmortem biochemistry / B. Madea, F. Musshoff // *Forensic Sci. Int.* – 2007. – Vol. 165, I. 2–3. – P. 165–171.
269. Madea, B. [Postmortem increase in potassium in the vitreous humor. Which parameters are suitable as indicators of antemortem agonal electrolyte imbalance ?] / B. Madea, C. Henssge, M. Staak // *Z. Rechtsmed.* – 1986. – Bd. 97, № 4. – S. 259–268.
270. Madea, B. Precision of estimating the time since death by vitreous potassium – comparison of two different equations / B. Madea, N. Hermann, C. Henssge // *Forensic Sci. Int.* – 1990. – Vol. 46, I. 3. – P. 277–284.

271. Madea, B. References for determining the time of death by potassium in vitreous humor / B. Madea, C. Henssge, W. Honig, A. Gerbracht // *Forensic Sci. Int.* – 1989. – Vol. 40, I. 3. – P. 231–243.
272. Madea, H. Postmortem serum nitrogen compounds and C-reactive protein levels with special regards to investigation of fatal hyperthermia / H. Madea, B.L. Zhu, T. Ishikawa [et al.] // *Forensic Sci. Med. Pathol.* – 2008. – Vol. 4, I. 3. – P. 175–180.
273. Magis, D.C. [Alcohol, insulin sensitivity and diabetes] / D.C. Magis, B.J. Jandrain, A.J. Scheen // *Rev. Med. Liege.* – 2003. – Vol. 58, I. 7–8. – P. 501–507.
274. Mantych, G.J. Characterization of glucose transporter isoforms in the adult and developing human eye / G.J. Mantych, G.S. Hageman, S.U. Devaskar // *Endocrinology.* – 1993. – Vol. 133, I. 2. – P. 600–607.
275. Marinella, M.A. Alcoholic ketoacidosis presenting with extreme hypoglycemia / M.A. Marinella // *Am. J. Emerg. Med.* – 1997. – Vol. 15, I. 3. – P. 280–281.
276. Marks, V., Adult hypoglycaemia; a narrative review on forensic aspects [Электронный ресурс] / V. Marks, R. Gama // *J. Lab. Precis. Med.* - 2021. – Vol. 6, I. 11 – URL: <https://dx.doi.org/10.21037/jlpm-20-104>
277. Matsuzaki, T. Case of alcoholic ketoacidosis accompanied with severe hypoglycemia / T. Matsuzaki, W. Shiraishi, Y. Iwanaga, A. Yamamoto // *J. UOEH.* – 2015. – Vol. 37, I. 1. – P. 43–47.
278. McCoy, M.A. Hypomagnesaemia and new data on vitreous humour magnesium concentration as a post-mortem marker in ruminants / M.A. McCoy // *Magnes. Res.* – 2004. – Vol.17, I. 2. – P. 137–145.
279. Meatherall, R. Fatality from olanzapine induced hyperglycemia / R. Meatherall, J. Younes // *J. Forensic Sci.* – 2002. – Vol. 47, I. 4. – P. 893–896.
280. Meeking, D.R. Alcohol ingestion and glycaemic control in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / D.R. Meeking, D.A. Cavan // *Diabet. Med.* – 1997. – Vol. 14, I. 4. – P. 279–283.

281. Mendoza, A. Hypoglycemia in hospitalized adult patients without diabetes / A. Mendoza, Y.N. Kim, A. Chernoff // *Endocr. Pract.* – 2005. – Vol. 11, I. 2. – P. 91–96.
282. Miao, Q. Sudden Death from Ischemic Heart Disease While Driving: Cardiac Pathology, Clinical Characteristics, and Countermeasures [Электронный ресурс] / Q. Miao, Y.L. Zhang, Q.F. Miao [et al.] // *Med. Sci. Monit.* - 2021. - Vol. 27. – URL: <https://doi.org/10.12659/MSM.929212>
283. Mihailovic, Z. Could lactates in vitreous humor be used to estimate the time since death / Z. Mihailovic, T. Atanasijevic, V. Popovic, M.B. Milosevic // *Med. Sci. Law.* – 2011. – Vol. 51, I. 3. – P.156–160.
284. Mihailovic, Z. The role of vitreous magnesium quantification in estimating the postmortem interval / Z. Mihailovic, T. Atanasijevic, V. Popovic, M.B. Milosevic // *J Forensic Sci.* – 2014. – Vol. 59, I. 3. – P. 775-778.
285. Mitchell, R. How sensitive and specific is urinalysis 'dipstick' testing for detection of hyperglycaemia and ketosis? An audit of findings from coronial autopsies / R. Mitchell, S.D. Thomas, N.E. Langlois // *Pathology.* – 2013. – Vol. 45, I. 6. – P. 587–590.
286. Mokuda, O. Ethanol stimulates glycogenolysis and inhibits both glycogenesis via gluconeogenesis and from exogenous glucose in perfused rat liver / O. Mokuda, H. Tanaka, T. Hayashi [et al.] // *Ann. Nutr. Metab.* – 2004. – Vol. 48, I. 4. – P. 276–280.
287. Mommsen, P. [Accidental hypothermia in multiple trauma patients] / P. Mommsen, C. Zeckey, M. Frink [et al.] // *Zentralbl. Chir.* – 2012. – Bd. 137, № 3. – S. 264–269.
288. Mulla, A. Vitreous humor biochemical constituents: evaluation of between-eye differences / A. Mulla, K.L. Massey, J. Kalra // *Am. J. Forensic Med. Pathol.* – 2005. – Vol. 26, I. 2. – P. 146–149.
289. Muñoz Barús, J.I. Improved estimation of postmortem interval based on differential behaviour of vitreous potassium and hypoxantine in death by hanging

- / J.I. Muñoz Barús, J. Suárez-Peñaranda, X.L. Otero [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2002. – Vol. 125, I. 1. – P. 67–74.
290. Muñoz Barús, J.I. Flexible regression models for estimating postmortem interval (PMI) in forensic medicine / J.I. Muñoz Barús, M. Febrero-Bande, C. Cadarso-Suárez // *Stat. Med.* – 2008. – Vol. 27, I. 24. – P. 5026–5038.
291. Muñoz, J.I. A high-performance liquid chromatography method for hypoxanthine determination in vitreous humour: application to estimation of post mortem interval / J I. Muñoz, E. Costas, M.S. Rodríguez-Calvo [et al.] // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2006. – Vol. 25, I. 5. – P. 279–281.
292. Munoz, J.I. A new perspective in the estimation of postmortem interval (PMI) based on vitreous / J.I. Munoz, J.M. Suarez-Penaranda, X.L. Otero [et al.] // *J. Forensic Sci.* – 2001. – Vol. 46, I. 2. – P. 209–214.
293. Murad, M.H. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review / M.H. Murad, F. Coto-Yglesias, A.T. Wang [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol.94, I. 3. – P. 741–745.
294. Murayama, M. Characterization of five cases of suspected bathtub suicide / M. Murayama, Y. Takahashi, R.Sano [et al.] // *Y. Leg. Med. (Tokyo).* - 2015. - Vol. 17, I. 6. - P. 576-578.
295. Musile, G. Thanatochemistry at the crime scene: a microfluidic paper-based device for ammonium analysis in the vitreous humor / G. Musile, Y. Agard, E.F. De Palo, [et al.] // *Anal. Chim. Acta.* – 2019. – Vol. 1083. - P. 150-156.
296. Musshoff, F. Disorders of glucose metabolism: post mortem analyses in forensic cases – part II / F. Musshoff, C. Hess, B. Madea // *Int. J. Legal Med.* – 2011. – Vol. 125, I. 2. – P. 171–180.
297. Na, S.J. Impact of a cardiac intensivist on mortality in patients with cardiogenic shock / S.J. Na, T.K. Park, G.Y. Lee, [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 224. – P. 220-225.
298. Nakanishi, T. Catalogue of soluble proteins in the human vitreous humor: comparison between diabetic retinopathy and macular hole / T. Nakanishi, R.

- Koyama, T. Ikeda, A. Shimizu // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2002. – Vol. 776, I. 1. – P. 89–100.
299. Nathan, D.M. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay / D.M. Nathan, D.E. Singer, K. Hurxthal, J.D. Goodson // *N. Engl. J. Med.* – 1984. – Vol. 310. – P. 341–346.
300. Nowak, R. [Determination of calcium and magnesium in postmortem human vitreous humor as a test to ascertain the cause and time of death] / R. Nowak, S. Balabanova // *Z. Rechtsmed.* – 1989. – Bd. 102, № 2–3. – S. 179–183.
301. Oimomi, M. Glycated haemoglobin in diabetic patients / M. Oimomi // *Asian med. J. Japan.* – 1988. – Vol. 31, I. 6. – P. 341–347.
302. Okuda, T. Bathtub drowning: An 11-year retrospective study in the state of Maryland / T. Okuda, Z. Wang, S. Lapan, D.R. Fowler // *Forensic Sci Int.* - 2015. - Vol. 253. - P. 64-70.
303. Ondruschka, C. Acute phase response after fatal traumatic brain injury / C. Ondruschka, S. Schuch, D. Pohlert, [et al.] // *Int. J. Leg. Med.* – 2018. - Vol. 132. - P. 531-539.
304. Ordak, M. Ionized magnesium in plasma and erythrocytes for the assessment of low magnesium status in alcohol dependent patients / M. Ordak, M. Maj-Zurawska, H. Matsumoto, [et al.] // *Drug and alcohol dependence.* – 2017. - Vol. 178. - P. 271-276.
305. Osuna, E. Postmortem vitreous humor beta-hydroxybutyrate: its utility for the postmortem interpretation of diabetes mellitus / Osuna E., G.Vivero, J. Conejero [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2005. – Vol. 153, I. 2–3. – P. 189–195.
306. Palmiere, C. Biochemical markers of fatal hypothermia / C. Palmiere, D. Bardy, I. Letovanec, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2013. - Vol. 226, I. 1-3. – P. 54-61.
307. Palmiere, C. Postmortem chemistry update part I / C. Palmiere, P. Mangin // *Int. J. Leg. Med.* – 2012. - Vol. 126, I. 2. - P. 187-198.
308. Palmiere, C. Post-mortem determination of insulin using chemiluminescence enzyme immunoassay: preliminary results / C. Palmiere, S. Sabatasso, C. Torrent [et al.] // *Drug Test Anal.* – 2015. – Vol. 7, I. 9. – P. 797–803.

309. Palmiere, C. Postmortem diagnosis of unsuspected diabetes mellitus / C. Palmiere, D. Bardy, P. Mangin, D. Werner // *Forensic Sci. Int.* – 2013. – Vol. 226, I. 1–3. – P. 160–167.
310. Peclet, C. The use of vitreous humor levels of glucose, lactic acid and blood levels of acetone to establish antemortem hyperglycemia in diabetics / C. Peclet, P. Picotte, F. Jobin // *Forensic Sci. Int.* – 1994. – Vol. 65, I. 1. – P. 1–6.
311. Plougmann, S. The effect of alcohol on blood glucose in Type 1 diabetes – metabolic modeling and integration in a decision support system / S. Plougmann, O. Hejlesen, B. Turner [et al.] // *Int. J. Med. Inform.* – 2003. – Vol. 70, I. 2–3. – P. 337–344.
312. Pounder, D.J. Alcoholic ketoacidosis at autopsy / D.J. Pounder, R.J. Stevenson, K.K. Taylor // *J. Forensic Sci.* – 1998. – Vol. 43, I. 4. – P. 812–816.
313. Pounder, D.J. Electrolyte concentration differences between left and right vitreous humor samples / D.J. Pounder, D.O. Carson, K. Johnston, Y. Orihara // *J. Forensic Sci.* – 1998. – Vol. 43, I. 3. – P. 604–607.
314. Posato, E. Forensic biochemical marker to evaluate the agonal period: a literature review [Электронный ресурс] / E. Posato, M. Bonelli, M. Locatelli, [et al.] // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26, I. 11. – URL: <https://doi.org/10.3390/molecules26113259>
315. Pramming, S. Glycaemic threshold for changes in electroencephalograms during hypoglycaemia in patient with insulin dependent diabetes / S. Pramming, B. Thornsteinsson, B. Stigsby, Chr. Binder // *Brit. med. J.* – 1988. – Vol. 296, I. 6623. – P. 665–667.
316. Prangenberg, J. Aquaporin 1 and 3 as local vitality markers in mechanical and thermal skin injuries / J. Prangenberg, E. Doberentz, A.-L. Witte, B. Madea // *Int. J. Legal Med.* – 2021. – Vol.135, I. 5. – P. 1837-1842.
317. Querido, D. Double logarithmic, linear relationship between plasma sodium/potassium concentration ratio and postmortem interval during the 6-96-h postmortem period in rats / D. Querido // *Forensic Sci. Int.* – 1990. – Vol. 44, I. 2–3. – P. 125–134.

318. Rama, V. Assessing time since death by using changes in electrolytes in C.S.F and vitreous humour in bodies subjected to autopsy / V. Rama, R. Uthayakumar // Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology. – 2023. - Vol. 17, N. 1. - P. 56-60.
319. Rampling, M.W. The sulphite precipitation method for fibrinogen measurement; its use on small samples in the presence of fibrinogen degradation products / M.W. Rampling, P.J. Gaffney // Clin. Chim. Acta. – 1976. – Vol. 67, I. 1. – P. 43–52.
320. Rasouli, M. A new protocol for separation of acid soluble and insoluble fractions from total glycogen and simultaneous measurements / M. Rasouli, H. Shokri-Afra, A. Ostovar-Ravari // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2015. – Vol. 19, I. 10. – P. 1785–1789.
321. Rehfeld, N. Über die Eignung von Filterpapier zur Gewinnung und zum Transport von Blutproben zur Glucosebestimmung / N. Rehfeld, R. Preugschat, J.-M. Schadel // Z. med. Lab. Diagn. – 1990. – Bd. 31, № 2. – S.105–107.
322. Richardson, T. Day after the night before: influence of evening alcohol on risk of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes / T. Richardson, M. Weiss, P. Thomas, D. Kerr // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28, I. 7. – P. 1801–1802.
323. Ritz, S. Postmortem diagnosis of diabetic metabolic derangement: elevated alpha 1-antitrypsin and haptoglobin levels as an index of antemortem hyperglycemia / S. Ritz, G. Mehlan, W. Martz // J. Forensic Sci. – 1996. – Vol. 41, I. 1. – P. 94–100.
324. Rognum, T.O. A new biochemical method for estimation of postmortem time / T.O. Rognum, S. Hauge, S. Oyasaeter, O.D. Saugstad // Forensic Sci. Int. – 1991. – Vol. 51, I. 1. – P. 139–146.
325. Rognum, T.O. Estimation of time since death by vitreous humor hypoxanthine, potassium and ambient temperature / T.O. Rognum, S. Holmen, M.A. Musse // Forensic Sci. Int. - 2016. - Vol. 262. - P. 160-165.
326. Rousseau, G. Updated review of postmortem biochemical exploration of hypothermia with a presentation of standart strategy of sampling and analyses /

- G. Rousseau, P. Reynier, N. Jousset, [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2018. - Vol. 56, I. 11. - P. 1819-1927.
327. Sahajpal, N.C. Insulin in the vitreous humor of patients with proliferative diabetic retinopathy [Электронный ресурс] / N.C. Sahajpal, S. Jain, V. Vig, [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* - 2018. – Vol. 59. – URL: <https://doi.org/abstr.5366>.
328. Shires, T.K. Insulin in the vitreous of the normal and streptozotocin-induced diabetic rat / T.K. Shires, K.J. Braddock, J.S. Pulido // *Peptides.* – 1992. – Vol. 13, I. 4. – P. 671–675.
329. Shires, T.K. Protein levels in the vitreous of rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus / T.K. Shires, J.A. Faeth, J.S. Pulido // *Brain Res. Bull.* – 1993. – Vol. 30, I. 1–2. – P. 85–90.
330. Siddamsetty, A.K. Estimation of time since death from electrolyte, glucose and calcium analysis of postmortem vitreous humour in semi-arid climate / A.K. Siddamsetty, S.K. Verma, A. Kohli [et al.] // *Med. Sci. Law.* – 2014. – Vol. 54, I. 3. – P. 158–166.
331. Sieber, M. Post-mortem biochemistry of NSE and S100B: A supplemental tools for detecting a lethal traumatic brain injury? / M. Sieber, J. Dreuler, H. Franke, [et al.] // *J. Forensic Leg. Med.* – 2018. - Vol. 55. - P. 65-73.
332. Simon, D. Epidemiological features of glycated haemoglobin A1c-distribution in healthy population / D. Simon, C. Senan, P. Garnier [et al.] // *Diabetologia.* – 1989. – Vol. 32, I. 12. – P. 864–869.
333. Smialek, J.E. Diabetes and decomposition: a case of diabetic ketoacidosis with advanced postmortem change / J.E. Smialek, B. Levine // *Am. J. Forensic Med. Pathol.* – 1998. – Vol. 19, I. 1. – P. 98–101.
334. Snorgaard, O. Monitoring of blood glucose concentration in subjects with hypoglycaemic symptoms during everyday life / O. Snorgaard, C. Binder // *Brit. med. J.* – 1990. – Vol. 300, I. 6717. – P. 16–18.
335. Sumida, K.D. Opposing effects of chronic alcohol consumption on hepatic gluconeogenesis for female versus male rats / K.D. Sumida, A.A. Cogger, S.M.

- Arimoto, A.V. Matveyenko // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2005. – Vol. 29, I. 10. – P. 1899–1905.
336. Sun, K.J. Diagnostic role of serum tryptase in anaphylactic death in forensic medicine. A systematic review and meta-analysis / K.J. Sun, J.T. He, H.Y. Huang, [et al.] // *Forensic Sci. Med. Pathol.* – 2018. – Vol.14, I. 2. – P. 209–215.
337. Stern, A.W. Postmortem Analysis of Vitreous Urea Nitrogen, Creatinine, and Magnesium of Renal and Post-Renal Disease in Cats./ A.W. Stern, D. Roig, C. Valerio, T. Denagamage // *Toxics.* – 2023. –Vol.11, I. 8. – P. 685.
338. Srettabunjong, S. Urea, Uric Acid, and Creatinine in Postmortem Blood, Vitreous Humor, and Synovial Fluid: A Comparative and Correlation Study / S. Srettabunjong, W. Thongphap, A. Chittamma // *J Forensic Sci.* – 2020. – Vol. 65, I. 1. – P. 128-133.
339. Swain, R. Estimation of post-mortem interval: A comparison between cerebrospinal fluid and vitreous humour chemistry / R. Swain, A. Kumar, J. Sahoo [et al.] // *J. Forensic Leg. Med.* – 2015. – I. 36. – P. 144–148.
340. Teresinski, G. The influence of ethanol on the level of ketone bodies in hypothermia / G. Teresinski, G. Buszewicz, R. Madro // *Forensic Sci. Int.* – 2002. – Vol. 127, I. 1–2. – P. 88–96.
341. Tervo, T. Sudden death at the wheel due to a disease attack / T. Tervo, E. Rätty, P. Sulander [et al.] // *Traffic Inj. Prev.* - 2013. - Vol. 14, I. 2. - P.138-144.
342. Tomson, T. Medical risks in epilepsy: a review with focus on physical injuries, mortality, traffic accidents and their prevention / T. Tomson, E. Beghi, A. Sundqvist, S.I. Johannessen // *Epilepsy Res.* - 2004. - Vol. 30, I. 1. - P. 1-16.
343. Tong, E., Forensic aspects of homicides by insulin overdose / E. Tong, R. Wu, W. Huang [et al.] // *Forensic Sci. Int.* - 2017. - Vol. 278. - P. 9-15.
344. Trinder, P. Determination of blood glucosae using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen / P. Trinder // *J. Clin. Pathol.* – 1969. – Vol. 22, I. 2. – P. 158–161.
345. Tumram, N.K. Postmortem analysis of synovial fluid and vitreous humour for determination of death interval: A comparative study / N.K. Tumram, R.V.

- Bardale, A.P. Dongre // *Forensic Sci. Int.* – 2011. – Vol.204, I. 1–3. – P. 186–190.
346. Tse, R. Post mortem vitreous magnesium in adult population. / R. Tse, J. Garland, K. Kesha, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2018. - Vol. 284. – P.46-52.
347. Udoh, U.S. Chronic ethanol consumption disrupts diurnal rhythms of hepatic glycogen metabolism in mice / U.S. Udoh, T.M. Swain, A.N. Filiano [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2015. – Vol. 308, I. 11. – P. 964–974.
348. Uhlin-Hansen, L. C-reactive protein (CRP), a comparison of pre- and post-mortem blood levels / L. Uhlin-Hansen // *Forensic Sci. Int.* – 2001. – Vol. 124, I. 1. – P. 32–35.
349. Van Horn, C.G. Chronic ethanol consumption and liver glycogen synthesis / C.G. Van Horn, P. Ivester, C.C. Cunningham // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2001. – Vol.392, I. 1. – P. 145–152.
350. Van Horn, C.G. Contributions of dietary carbohydrate and ethanol to alterations in liver glycogen levels and glycolytic activity / C.G. Van Horn, C.C. Cunningham // *Alcohol.* – 1999. – Vol.19, I. 2. – P. 139–144.
351. Walsh, S.M. Depression and chronic diabetic foot disability. A case report of suicide / S.M. Walsh, R.A. Sage // *Clin. Podiatr. Med. Surg.* – 2002. – Vol. 19, I. 4. – P. 493–508.
352. Weykamp, C.W. Influence of hemoglobin variants and derivatives on glycohemoglobin determinations as investigated by 102 laboratories using 16 methods / C.W. Weykamp, T.J. Penders, F.A.J. Muskiet, W. van der Slik // *Clin. Chem.* – 1993. – Vol. 39. – P. 1717–1723.
353. Wilke, N. Postmortem determination of concentrations of stress hormones in various body fluids – is there a dependency between adrenaline/noradrenaline quotient, cause of death and agony time? / N. Wilke, H. Janssen, C. Fahrenhorst [et al.] // *Int. J. Legal Med.* – 2007. – Vol. 121, I. 5. – P. 385–394.
354. Worldwide drowning statistics [Электронный ресурс] / International Lifesaving Society. World Conference on Drowning Prevention (2011):

- <http://www.worldconferenceondrowningprevention2011.org>. (Дата обращения 05.03.2013).
355. Wunder, C. Factors leading to the degradation/loss of insulin in postmortem blood samples / C. Wunder, G.F. Kauert, S.W. Toennes // *Forensic Sci. Int.* - 2014. - Vol. 241. - P. 173-177.
 356. Yajima, D. An objective approach using three indexes for determining fatal hypothermia due to cold exposure; statistical analysis of oxyhemoglobin saturation data / D. Yajima, M. Asari, K. Okuda [et al.] // *Leg. Med. (Tokyo)*. – 2015. – Vol. 17, I. 6. – P. 451–458.
 357. Yamazaki, M. Sudden death due to diabetic coma in insulin-dependent diabetes mellitus: an autopsy report / M. Yamazaki, Y. Ogura, C. Wakasugi [et al.] // *Nippon Hoigaku Zasshi*. – 1997. – Vol. 51, I. 2. – P. 102–110.
 358. Yarrison, G. Lipemia interference in Beckman Diatrac hemoglobin A1c procedure removed / G. Yarrison, L. Allen, N. King [et al.] // *Clin. Chem.* – 1993. – Vol. 39. –P. 2351–2352.
 359. Zhu, B.L. Application of Postmortem Biochemistry Analysis in Forensic Medicine / B.L. Zhu, Z.P. Cao // *Journal of Forensic Medicine*. - 2021. - Vol. 37, I. 6. - P. 859-866.
 360. Zhu, B.L. Differences in postmortem urea nitrogen, creatinine and uric acid levels between blood and pericardial fluid in acute death / B.L. Zhu, T. Ishukawa, T. Michiue [et al.] // *Leg. Med. (Tokyo)*. – 2007. – Vol. 9, I. 3. – P. 115–122.
 361. Zhu, B.L. Postmortem serum uric acid and creatinine levels in relation to the causes of death / B.L. Zhu, K. Ishida, L. Quan [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2002. – Vol. 125, I. 1. – P 59–66.
 362. Zilg, B. Postmortem identification of hyperglycemia / B. Zilg, K. Alkass, S. Berg, H. Druid // *Forensic Sci. Int.* – 2009. – Vol. 185, I. 1–3. – P. 89–95.