

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«ПЕНЗЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Факультет
физико-математических
и естественных наук

Кафедра
«Общая биология и биохимия»

Направление подготовки 06.04.01 Биология

Магистерская программа Биохимия и молекулярная биология

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на тему:

**«БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА
ЧЕЛОВЕКА ПРИ СЕРДЕЧНОСОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ»**

Студент  Матвеева Елена Станиславовна

Руководитель  Безручко Н.В.

Нормоконтролёр  Кручинина А.Д.

Рецензент  Борзяев Г.И.

Работа допущена к защите (протокол заседания кафедры от 03.06.17 № 13)

Заведующий кафедрой  Карпова Г.А.

Работа защищена с отметкой отлично (протокол заседания ГЭК от 22.06.17 № 6)

Секретарь ГЭК  Кручинина А.Д.

Пенза, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
1.1 Этиология и патогенез сердечно-сосудистых заболеваний.....	8
1.2 Эндогенная интоксикация организма человека.....	11
1.3 Биохимические маркеры эндогенной интоксикации.....	13
1.4 Биохимический мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний.....	17
1.5 Маркеры эндогенной интоксикации в оценке тяжести сердечно-сосудистых заболеваний.....	20
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	22
2.1 Материал исследования.....	22
2.2 Правила взятия и доставки биологического материала в лабораторию для биохимического анализа.....	23
2.3 Методы определения исследуемых тестов.....	25
2.3.1 Определение миоглобина в крови.....	25
2.3.2 Определение концентрации мочевины в крови.....	27
2.3.3 Определение концентрации креатинина в крови.....	28
2.3.4 Определение уровня молекул средней массы в крови (модификация Габриэлян Н.И.).....	30
2.3.5 Определение концентрации общего белка и альбумина в крови.....	30
2.4 Методы статистической обработки.....	32
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ ...	33
3.1 Уровень миоглобина при сердечно-сосудистых заболеваниях.....	33
3.2 Уровень мочевины при сердечно-сосудистых заболеваниях.....	39
3.3 Уровень креатинина при сердечно-сосудистых заболеваниях.....	43
3.4 Уровень молекул средней массы при сердечно-сосудистых заболеваниях.....	48

3.5 Уровень общего белка при сердечно-сосудистых заболеваниях.....	53
3.6 Уровень альбумина при сердечно-сосудистых заболеваниях.....	58
3.7 Заключение.....	64
ВЫВОДЫ	66
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	67

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности

МСМ – молекулы средней массы

ОСН – острая сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СЭИ – синдром эндогенной интоксикации

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время сердечно-сосудистые заболевания представляют наиболее острую проблему современной медицины, ведь смертность от патологии сердца и сосудов вышла на первое место во всем мире среди болезней, приводящих к смерти. По данным Федеральной службы государственной статистики, за последний год в России от ССЗ умерло 1437,3 человек на 100 тысяч населения [18].

В большинстве случаев причиной ССЗ выступает атеросклероз, при котором происходят необратимые изменения стенок сосудов и нарушается нормальный кровоток органов. Клинически атеросклероз выражается в виде ишемии сердца, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и т.д.

В результате дефектов, возникающих в цитоплазматических мембранах клеток сердечной мышцы при ССЗ, белки и ферменты, локализующиеся в цитоплазме, поступают в кровь с различной скоростью, которая зависит главным образом от размера молекул. Небольшие молекулы миоглобина выводятся очень быстро и являются важнейшим маркером ССЗ.

Сердечно-сосудистые заболевания сопровождаются усиленным процессом катаболизма, распадом тканей, недостаточностью функции печени и почек, вызывающие симптомы интоксикации [1]. Ответной реакцией организма на действие первичного патогена является развитие типовых каскадных реакций, что лежит в основе современного понятия о синдроме эндогенной интоксикации. В последнее время исследование синдрома эндогенной интоксикации занимает ведущую роль в мировой науке.

Представление об эндогенной интоксикации связано с изучением полиорганной недостаточности [34]. Это включает в себя одновременное или постепенное нарушение правильной работы сердечно-сосудистой

системы, легких, печени, почек, мозга, что приводит к высокой летальности — от 60 до 80% и более.

К эндогенной интоксикации обычно приводят действия циркулирующих в крови токсических веществ. Клетками - «мишенями» эндотоксинов являются клетки эндотелия. При их активации происходит высвобождение простациклинов, выделение эластазы, токсических метаболитов кислорода, факторов активации тромбоцитов и т.д., приводящих к тромбозу сосудов. В результате тромбоза нарушается микроциркуляция тканей с последующей гипоксией, приводящей к дальнейшим повреждениям клеток в зоне ишемии.

Для диагностики интоксикации при ССЗ в качестве лабораторных критериев токсического повреждения миокарда мы исследовали изменение уровня мочевины, креатинина, МСМ, общего белка, альбумина и других маркеров эндогенной интоксикации.

Таким образом, **актуальность работы:** в настоящее время сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место по распространенности среди населения экономически развитых стран и являются первой причиной инвалидизации и смертности среди их жителей. Нами впервые было изучено изменение уровня маркеров эндогенной интоксикации организма человека при сердечно-сосудистых заболеваниях. Полученные результаты представляют интерес для понимания процесса, происходящего в организме при ССЗ с точки зрения интоксикации организма, и могут быть использованы в профилактике и донозологической диагностике ССЗ.

Целью настоящей работы было проанализировать биохимические маркеры интоксикации организма человека при сердечно-сосудистых заболеваниях (острая и хроническая коронарная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокард).

При выполнении работы были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать изменение уровня миоглобина в сыворотке трупной крови при изучаемой патологии у лиц разных возрастных групп.
2. Исследовать изменение уровня биохимических маркеров эндогенной интоксикации в сыворотке трупной крови при изучаемой патологии у лиц разных возрастных групп.
3. Выявить маркерные параметры эндогенной интоксикации организма человека при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Магистерская диссертация состоит из 3 глав, написана на 73 листах, имеет 24 рисунка, список литературы состоит из 77 источников, из них 57 русских, 20 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиология и патогенез сердечно-сосудистых заболеваний

В последние годы патология сердечно-сосудистых заболеваний находится в центре внимания клинических специалистов различных направлений. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной и ведущей причиной смертности в мире [60].

В 2015 г. от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире умерло на 2,6 млн человек больше, чем в 2005 году [18]. В 2016 г. в Российской Федерации 60% всех смертельных исходов приходилось на сердечно-сосудистые заболевания [13].

Было выяснено, что снижение сердечного выброса провоцирует запуск механизма сердечно-сосудистой недостаточности. Потеря способности желудочков нормально выбрасывать в кровеносное русло кровь ведет к венозному застою, что приводит к повышению системного венозного и капиллярного давления, гипоксии и повышенной транссудации жидкости в ткани [5, 45, 58].

Для поддержания нормального уровня артериального давления при пониженном сердечном выбросе усиливается активность симпатико-адреналовой системы. Повышенное выделение катехоламинов, в частности адреналина, приводит к сужению артериол и венул, что повышает периферическое сосудистое сопротивление. Пониженное кровоснабжение почек приводит к задержке в организме натрия и воды, что в свою очередь приводит к увеличению объема циркулирующей крови и еще большему повышению венозного давления за счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [14, 61].

Сердечно-сосудистая недостаточность формируется на фоне гипертрофии сердца в результате перегрузки миокарда длительной его гиперфункцией [12, 54].

С молекулярной точки зрения сердечно-сосудистые заболевания развиваются в результате атеросклероза, который развивается за счет накопления липопротеидов низкой плотности в стенках коронарных артерий. Основными факторами, вызывающими повреждение эндотелия коронарных артерий и начало атеросклероза являются: курением, гипертензией, высоким уровнем холестерина и диабетом [7, 66].

Атеросклероз — хроническое заболевание, которое характеризуется специфическим поражением артерий эластического и мышечно-эластического типов за счет очагового разрастания в их стенках соединительной ткани холестериновых бляшек, что приводит к органным и общим расстройствам кровообращения [54, 64].

Согласно меморандуму Всемирной организации здравоохранения [13] основным фактором патогенеза атеросклероза является генетические или приобретенные нарушения метаболизма липопротеинов.

Атерогенез характеризуется несколькими этапами:

1. Нарушение липидного обмена. Риск развития атеросклероза, прежде всего, связан с повышенным содержанием в кровотоке ЛПНП и ЛПОНП при сниженном количестве ЛПВП. Частицы ЛПВП, которые транспортируют избыточный холестерин (холестерин-ЛПНП) от тканей к печени, не справляются со своей задачей. Повышается риск отложения ЛПНП в субэндотелиальном слое сосудов. Наиболее точно количество липопротеиновых частиц оценивается по уровню аполипопротеинов, которые входят в состав этих частиц.

2. Накопление холестерина-ЛПНП в субэндотелиальном слое сосудов. Предпосылкой для развития атерогенеза является накопление ЛПНП в интимае сосудов, когда циркулирующий холестерин-ЛПНП, связанный с фосфолипазой A_2 , проникает в субэндотелиальную область.

3. Окислительный стресс (окисление ЛПНП). В большинстве случаев атерогенез инициируется окислительным стрессом при активации клеток врожденного иммунитета. При окислительном стрессе в фагоцитах

активируются НАДФ•Н-оксидаза и миелопероксидаза, что в дальнейшем приводит резкому увеличению концентрации активных форм кислорода. Изначально, активные формы кислорода направлены на элиминацию патогенов путем их окисления. Однако действие активных форм кислорода неспецифично, и в первую очередь они повреждают сосудистый эндотелий и окисляют липопротеины субэндотелиального слоя [68, 69].

4. Инициация иммунного ответа в интима сосудов. Окисленные фосфолипиды, входящие в состав окси-ЛПНП, гидролизуются фосфолипазу A_2 с образованием лизофосфатидилхолина и окисленных жирных кислот. Эти вещества являются медиаторами воспаления, стимулируя выброс провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей.

5. Проникновение лейкоцитов в субэндотелиальный слой. В свой черёд интерлейкина-1 и фактор некроза опухолей активируют молекулы адгезии, что стимулирует проникновение лейкоцитов (в основном моноцитов и лимфоцитов) в субэндотелиальный слой сосудов.

6. Воспалительный процесс в интима сосудов. Хемотаксис и проникновение моноцитов в субэндотелиальное пространство также стимулируется моноцитарным хемоаттрактантным белком 1, интерлейкина-8 и фракталкином. Напротив, повышенные концентрации NO снижают экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелия и за счет этого ингибируют воспалительный процесс в интима сосудов [77].

7. Формирование пенистых (ксантомных) клеток. Моноциты, проникшие в субэндотелиальное пространство, дифференцируются в макрофаги, затем при участии с-реактивного белка распознают окси-ЛПНП как чужеродный агент. После эндоцитоза макрофаги либо возвращаются в кровоток и, таким образом, выводят окси-ЛПНП из интимы, либо трансформируются в заполненные ЛПНП пенистые клетки.

8. Образование фиброзной оболочки атеромы. Гладкомышечные клетки мигрируют в интиму, где пролиферируют и образуют фиброзную

оболочку вокруг скопления ксантомных клеток. Тромбоцитарный фактор роста, синтезируемый эндотелием, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток интимы и продукцию ими в дальнейшем коллагена, эластина и мукополисахаридов.

Таким образом, если не снизить уровень ЛПНП холестерина в плазме крови и не убрать причину их последующего роста, то атеросклеротические бляшки продолжат расти и увеличиваться [72].

Впервые взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и уровнем холестерина была доказана фрамингемским исследованием 1948 г., в котором участвовали 5209 испытуемых в возрасте от 28 до 62 лет. В фокус-группе отслеживали долю случаев заболевания сердечно-сосудистой системы и степень их летальности за 50-летний период [67, 75]. В ходе этого исследования была выявлена прямая связь между высоким уровнем холестерина в крови и риском развития ССЗ, а также их связь с генетическими, половыми, возрастными признаками и курением [67, 72].

Так же было доказано, что в отличие от ЛПНП, ЛПВП можно считать «хорошим холестерином», т. к. они не проходят сквозь стенки сосудов и не провоцируют развитие атеросклероза, а их высокий уровень в крови уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [75].

1.2 Эндогенная интоксикация организма человека

Интоксикация (латынь *in* в, внутрь + греческий *toxikon* яд) — патологическое состояние, возникающее в результате действия на организм токсических (ядовитых) веществ эндогенного или экзогенного происхождения. Соответственно различают экзогенные и эндогенные [43].

Впервые интоксикацию как причину болезни исследовал Парацельс, который различал болезни от внутренних и наружных ядов. В России экспериментальное изучение интоксикация связано с работами Е. В. Пеликана, который в 1878 году изучал патогенез интоксикаций, который

вызывается некоторыми ядами, имеющими судебно-медицинской значение, и школы В. В. Пашутина; а в 1884 году ученик В. В. Пашутина С. Бочаров показал роль продуктов гниения в патогенезе интоксикации при сепсисе [46].

К интоксикации обычно приводят действия циркулирующих в крови токсических веществ. В роли токсического вещества, способного вызвать отравление, может выступать практически любое химическое соединение, которое вызывает нарушения жизненно важных функций и создает опасность для жизни [70, 71]. За токсическое действие вещества отвечают физико-химические свойства самого вещества [6, 35].

Каждое отравление – это болезнь с поражением всего организма. Но действие патогена преимущественно избирательно на отдельные ткани, органы или системы органов, при этом оценивается соотношение клинических и морфологических данных. Местными называют вещества, вызывающие выраженные изменения в области первичного контакта с тканями. Вещества, токсический эффект которых проявляется лишь после всасывания, относят к резорбтивным [76, 77]. Последние делятся на:

- деструктивные, вызывающие значительные морфологические изменения во внутренних органах,
- кровяные, то есть действующие на кровь и приводящие к биохимическим изменениям в ней,
- функциональные, действие которых проявляется преимущественно функциональными нарушениями без видимых грубых морфологических изменений [17, 47].

Посмертная диагностика отравлений это процесс, состоящий из нескольких этапов, включающих в себя оценку анамнестических, клинических, морфологических и лабораторных данных.

Представление об эндогенной интоксикации связано с изучением полиорганной недостаточности [34]. Это включает в себя одновременное или постепенное нарушение правильной работы сердечно-сосудистой

системы, легких, печени, почек, мозга, что приводит к высокой летальности — от 60 до 80% и более. Причем летальность находится в прямой зависимости от числа органов, вовлеченных в этот синдром.

Так же следует отметить, что нарушению кровообращения и дыхания отводится традиционно приоритетное значение среди составляющих синдрома полиорганных нарушений, которые развиваются соответственно в 60% и 65% случаев [62].

Эндогенная интоксикация это неспецифический синдром по большому количеству клинико-биохимических и иммунологических проявлений несоответствия между образованием и выведением продуктов «нормального» обмена и веществ нарушенного метаболизма.

1.3 Биохимические маркеры эндогенной интоксикации

Биохимические маркеры эндогенной интоксикации основаны на исследованиях параметров крови и мочи. Это позволяет наглядно понять как работают внутренние органы в условиях интоксикации, и представляют несомненный интерес для исследователей. В настоящее время биохимические методы, используемые в судебно-медицинской экспертизе, позволяют определять ряд показателей крови, мочи и органов [34].

1. При полиорганной недостаточности нарушаются взаимосвязи важнейших систем гомеостаза: дыхательной, циркуляторной, метаболической. Маркером эндогенной интоксикации является парциальное давление кислорода - это критерий соответствия потребности тканей в кислороде и объемного кровотока. Интересен тот факт, что умеренный ацидоз оказывает защитное действие, угнетая активность фосфолипаз, образование циклического аденозинмонофосфата, активируя окисление сукцината в митохондриях мышц, печени, почек, мозга. И, наоборот, выраженный ацидоз действует угнетающе на клеточные процессы, в том числе ингибирует ферменты гликолиза, увеличивает

энергодефицит, активирует перекисное окисление липидов с последующим ухудшением сократимости миокарда [36, 37, 39].

2. Универсальными маркерами эндогенной интоксикации являются молочная кислота, пировиноградная кислота и аденозотрифосфатаза клеток, отражающие уровень энергодефицита и недостаток кислорода. Так, накопление молочной кислоты свыше 2,1 ммоль/л считают прогностически неблагоприятным признаком. Повышение концентрации глюкозы, лактата и пирувата отражает энергетическую несостоятельность клетки. Увеличение концентрации молочной кислоты без повышения концентрации пировиноградной кислоты — свидетельствует о повреждении ферментативных клеточных процессов [29, 36, 49, 57].

3. В результате гипоксии запускается цепь патологических событий, которые сопровождаются нарушениями метаболизма белков, углеводов, липидов. Важное место среди этих процессов отводится процессам нарушения обмена белков, т.к. белок выполняет онкотическую, транспортную, осмотическую, эстеразную, эндопептидазную функции, а также регулирует активность ферментных систем. Поэтому важно изначально обращать внимание на концентрацию плазматического альбумина как важного маркера эндогенной интоксикации. В свою очередь уменьшение концентрации общего белка за счет альбуминовой фракции является отражением использования альбумина, как важнейшего фактора плазматической детоксикации, связывания и удаления токсинов. Снижение общего уровня белка до 55 г/л (65080 г/л в контроле) считают неблагоприятным прогностическим признаком, что свидетельствует о тяжелой эндогенной интоксикации [29, 36, 38, 57].

4. Молекулы средней массы — вещества массой от 500 до 5000 дальтон — являются универсальными маркерами при диагностике эндогенной интоксикации. МСМ - это белковые токсины с высоким содержанием дикарбоновых кислот и низким содержанием ароматических кислот. МСМ обладают прямым мембранотоксическим действием. Они

инициируют процессы проявления пептидов близких по структуре к биорегуляторам. Среди МСМ выделяют «гепатоцеребральные», «уремические», «ишемические», «ожоговые» молекулы. В 80% случаев МСМ — это белки и продукты их нарушенного метаболизма, в том числе продукты гидролиза фибриногена, глобулинов, катаболизма гликопротеидов, олигосахара, нуклеотиды, а также гормоны и их фрагменты. В состав МСМ входит ряд биологически активных веществ, которые определяют их токсичность [9, 10, 42, 57, 59, 74].

5. Мочевина и креатинин - естественные конечные продукты обмена белка. Их накапливание приводит к нарушениям нейрогуморального контроля центральной нервной системы. Они указывают на наличие эндогенной интоксикации при увеличении содержания мочевины от 10 ммоль/л и креатинина свыше 0,2 ммоль/л [3, 15, 20, 57].

6. Аммиак — одно из наиболее токсичных соединений. Нарушение дезаминирования аминокислот, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов приводит к накоплению аммиака. Главным повреждающим местом аммиака является центральная нервная система. Здесь аммиак оказывает церебротоксический эффект, который усиливается в присутствии жирных кислот. Одним из механизмов токсического действия аммиака является схождение ионов аммония и калия внутри клеток с подавлением окисления, накоплением молочной кислоты и снижением уровня аденозинтрифосфата и нуклеотидов [20, 57].

7. Аминокислоты так же могут являться маркерами эндогенной интоксикации. Наиболее токсичными являются метионин, метилмеркаптан, метан, диметилсульфид. Эти соединения ответственны за развитие энцефалопатии и комы, как и такие продукты, как 5-гидрокситриптамин, норадреналин, дофамин [23, 36, 37].

8. Накапливание ароматических кислот так же приводит к токсическим повреждениям тканей. Нарушение содержания триптофана

приводит к накоплению 5-гидроксилуксусной кислоты — токсического метаболита [22, 36, 37].

9. Одним из самых токсичных продуктов при нарушении обмена тирозина является фенол, главная точка токсического действия которого — центральная нервная система. Его основными механизмами церебротоксического действия являются нарушение окислительных процессов, синтеза биогенных аминов, ингибирование ферментов, в том числе моноаминоксидаз, снижение электрической активности невротитов, угнетение митохондриального дыхания [25, 26].

10. Билирубин является мембранотоксином. Он обладает широким спектром токсического влияния. Он встраивается в мембраны и проникает в клетку, затем повреждает липиды митохондрий и вызывает их необратимое набухание. Билирубин ингибирует свертывание, утилизацию глюкозы клетками, нарушает активность ферментов, ионную клеточную непроницаемость. В присутствии жирных кислот токсичность билирубина повышается в несколько раз [23, 29, 57].

11. Маркерами эндотоксикоза считают целый ряд вазоактивных метаболитов, накопление которых формирует нарушение макро и микроциркуляции, нарушает проницаемость мембран с последующим развитием «шоковых» органов. Так, адреналин, его повышенный уровень, оказывает циркуляторно-метаболический эффект — констрикцию пре- и посткапиллярных артериол; увеличение уровня серотонина способствует развитию «серотонинового инфаркта» и «шокового легкого» [2, 29].

12. Миокардиодепрессорный фактор образуется в ишемически измененных тканях. Кортикотропин-рилизинг-фактор — угнетает функцию мононуклеаров, а вазоактивный кишечный пептид вызывает выраженную гипотензию [51, 57].

13. Токсическая энзимопатия — маркер эндотоксикоза, отражающий интенсивность повреждения клеточных мембран. Индикаторные ферменты — аспарагиновая и аланиновая трансаминазы, лактатдегидрогеназа

(изоферменты 1, 2, 5) — отражают степень нарушения проницаемости мембран клеток. Лизосомальные ферменты отражают степень деструкции клеток и лизиса внутриклеточных белков, а также энергодефицита клетки [16].

14. Среди множества процессов нарушения метаболизма при эндогенной интоксикации свободнорадикальная патология как отражение общих закономерностей формирования полиорганной недостаточности имеет первостепенное значение. Это объясняется тем, что инициаторами перекисного окисления липидов являются: гипоксия, микробы и их токсины, антитела и антигены, а также, что очень важно, ятрогенные воздействия абиотических факторов лечения полиорганных нарушений [28, 30].

Важнейшим субстратом перекисного окисления липидов является арахидоновая кислота — маркер эндотоксиказа. Ее токсичность обусловлена образованием предшественников простагландинов, ответственных за адгезивность и агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов. Эти процессы протекают во всех органах и тканях [2].

Серьезным повреждающим действием и токсическим эффектом обладают продукты «окислительного стресса», маркерами которых являются диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, перекисный гемолиз, гидроперекиси, эпоксиды [8].

1.4 Биохимический мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний

По критериям ВОЗ для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется использовать миоглобин, миоглобиновую фракцию креатинкиназы, кардиоспецифичный тропонин Т и тропонин I и креатинкиназу. Повышение активности ферментов сыворотки крови на 50% от верхней границы их нормальных значений считается достоверным диагностическим критерием этих заболеваний [13].

Плазменный маркер ССЗ, по критериям ВОЗ, должен быть представлен высокой концентрацией в сердечной мышце и отсутствовать в немиокардиальной ткани и плазме. Кроме того, обязательно должно быть стойкое соответствие между уровнем маркера в плазме и степенью поражения миокарда. Он должен регистрироваться в крови достаточно долго, а определение его быть простым, быстрым и дешевым.

Маркеры ССЗ можно классифицировать по очередности появления на той или иной стадии развития патологии. Хотя этиология ССЗ может быть очень широкой: инфекционный, токсический и аутоиммунный миокардит, нарушения кровообращения, связанные непосредственно с системой свертывания и наличием высокого титра аутоантител. Однако основной причиной развития сердечно-сосудистой патологии, безусловно, является атерогенез [4, 7].

Одним из важнейших направлений в судебной медицине по-прежнему является дифференциальная диагностика причины смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Для решения актуальной задачи судебно-медицинской практики используют комбинацию 4-х биохимических методов.

Для достижения результатов следует повысить точность диагностики смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, за счет использования результатов определения совокупности исследуемых показателей [21, 27], а именно:

1 этап – исследование сердечного тропонина-I в крови и перикардиальной жидкости позволяет характеризовать остроту процесса. При обнаружении тропонина-I в перикардиальной жидкости и крови из полостей сердца можно сделать вывод, что смерть наступила практически мгновенно вследствие острого повреждения миокарда. При выявлении тропонина-I в крови из бедренной вены можно сделать заключение, что смерть наступила не сразу, а через определенный временной промежуток от момента возникновения ишемии миокарда, за который тропонин успел

распространиться до региональных сосудов [30, 63]. В норме у здоровых людей уровень сердечного тропонина в среднем ниже 0.06 нг/мл. Через 4-6 часов после приступа и появления первых симптомов инфаркта миокарда концентрация сердечного тропонина достигает верхней границы нормы. Через 12-24 часов концентрация сердечного тропонина становится максимальной и сохраняется в течение 6-10 дней. Наличие сердечного тропонина в крови, перикардialной жидкости указывает на повреждение структуры миокарда [40, 52].

2 этап - определение концентрации глюкозы в крови и перикардialной жидкости. Этот метод позволяет провести дифференциальную диагностику основной причины смерти. При повышении концентрации глюкозы в крови из правого желудочка сердца в 2 и более раз по сравнению с кровью из других сосудов можно говорить о стресс-реакции организма в ответ на выброс гормонов коры надпочечника, что указывает на острую форму ИБС. Отсутствие отличия в концентрации глюкозы в крови указывает на хроническое повреждение миокарда [32]. Нормальное содержание глюкозы в крови составляет 3.5-5.8 ммоль/л, в моче 0.06-0.083 ммоль/л [40, 52].

3 этап - определение концентрации миоглобина в крови и перикардialной жидкости. В случаях смерти от ССЗ отмечается повышение этого показателя. Если при исследовании не было обнаружено каких-либо видимых макро- и микроскопических изменений в сердце, то можно говорить, что смерть произошла на стадии раннего (донекротического) ишемического поражения миокарда [24]. В судебно-медицинской практике такой тест целесообразно проводить при подозрении на ССЗ.

Считают нормой содержание миоглобина в сыворотке и моче до 80 нг/мл, повышенное содержание - от 160 нг/мл и выше (у живых лиц); в трупной крови 6-10 тыс. нг/мл. При нарушении структуры миокарда происходит повышение концентрации миоглобина в крови из полостей

сердца до 900 тыс. нг/мл и более и в перикардальной жидкости до 19.2 млн. нг/мл и более [40, 52].

4 этап - определение активности лактатдегидрогеназы позволяет локализовать повреждение в миокарде. Снижение активности лактатдегидрогеназы (1282 мг % - нижняя граница нормы по А.Ф.Кинле [19]) в исследуемых фрагментах миокарда показывает ишемию сердечной мышцы [41, 53]. При снижении активности лактатдегидрогеназы в миокарде при скоропостижной смерти от острой ИБС можно говорить, что эти участки являются очагами ишемии, в которых морфологические изменения не успели развиться из-за быстрого наступления смерти. Активность лактатдегидрогеназы в этих случаях ниже 1282 мг % [40, 52].

Таким образом, благодаря одновременным исследованиям этих показателей можно точно определить причину смерти.

1.5 Маркеры эндогенной интоксикации в оценке тяжести сердечно-сосудистых заболеваний

Заболевания, вызывающие симптомы интоксикации, сопровождаются усиленным распадом тканей, повышенными процессами катаболизма, недостаточностью функции печени и почек, снижением процессов микроциркуляции [1].

Ответом организма на действие первичного патогена является развитие типовых каскадных реакций, что лежит в основе современной концепции синдрома эндогенной интоксикации.

Определение СЭИ было дано на Международном симпозиуме в Санкт-Петербурге в 1994 году. СЭИ - это клинический синдром с проявлением симптомов интоксикации при патологических состояниях. Обуславливает накопление в биологических жидкостях организма и тканях продуктов патологического обмена веществ, метаболитов, деструкции клеточных и тканевых структур, разрушения белковых молекул [31].

В своих исследованиях Шано В.П. с соавторами подчеркивает, что действие токсина приводит к запуску нарушений, обусловленных повреждением как циркулирующих клеток в кровотоке, так и эндотелиоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, следствием чего является выброс в кровоток ряда биологически активных веществ – цитокинов, интерлейкинов [56].

Клетками - «мишенями» эндотоксинов являются клетки эндотелия. При их активации происходит высвобождение простациклинов, выделение эластазы, токсических метаболитов кислорода, факторов активации тромбоцитов и т.д., приводящих к тромбозу сосудов. В результате тромбоза нарушается микроциркуляция тканей с последующей гипоксией, приводящей к дальнейшим повреждениям клеток в зоне ишемии. Метаболическим результатом этого является изменение аэробного метаболизма клеток на анаэробный, повышенное продуцирование лактата и протонов, снижение показателей pH [55].

Для диагностики интоксикации при ССЗ в качестве лабораторных критериев токсического повреждения миокарда используют исследование сывороточных ферментов. Об отчетливом диффузном или очаговом повреждении миокарда свидетельствуют повышение активности креатинкиназы и лактатдегидрогеназы.

Важное значение в судебно-медицинской практике имеет дифференциальная диагностика скоропостижной смерти от ишемической болезни сердца.

Многие авторы в своих работах указывают [12, 14, 44, 48, 73], что в ряде случаев при окраске гематоксилином и эозином выявлялась очаговая и более распространенная фуксиновая дегенерация мышечных волокон, а иногда и вакуолизация их. Такие повреждения миокарда не всегда можно объяснить изменениями коронарных артерий, по-видимому, в генезе их лежат нарушения метаболизма вследствие интоксикации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал и условия проведения исследований

Материал исследования был набран в ГБУЗ «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Пензенской области. В качестве образцов биологического материала были использованы:

- трупная кровь из бедренной вены, 10 мл.

Клинико-биохимическими тестами, проводимыми в образцах биологического материала, были:

- определение миоглобина в крови;
- определение концентрации мочевины в крови;
- определение концентрации креатинина в крови;
- определение уровня молекул средней массы в крови;
- определение концентрации общего белка и альбумина в крови;

Вышеуказанные тесты определяли у лиц, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний, а в частности:

- от острой коронарной недостаточности;
- от хронической коронарной недостаточности;
- от инфаркта миокарда;
- от ишемической болезни сердца.

Диагнозы были верифицированы на основании вскрытия.

Показатели определяли среди мужчин и женщин за период с 2014 по 2016 гг. в разных возрастных группах, рекомендованных ВОЗ [13]:

- 1 группа: от 18 до 35 лет - период максимального развития и стабилизации функциональной активности всех органов;
- 2 группа: от 36 до 55 лет - период появления признаков атрофии;

– 3 группа: от 56 лет и старше - период атрофии, инволюции нейрогуморальной и сердечно-сосудистой систем на фоне продолжающейся атрофии других систем.

Количество исследуемых варьирует от 50 до 60 человек в каждой возрастной группе. В качестве контроля мы брали нормальные значения для каждого определяемого показателя по данным методики, с помощью которой определяли уровень показателя.

2.2 Правила взятия и доставки биологического материала в лабораторию для биохимического анализа

Биохимическому исследованию подлежат все виды биологического материала, получаемого от исследуемых трупов в морге - кровь, моча, мокрота, спинномозговая жидкость, транссудаты, ткани внутренних органов, сперма, гематомы, мягкие ткани из области повреждений. Но чаще исследуется кровь и преимущественно ее жидкая часть - сыворотка и плазма. Сыворотка крови - это плазма, лишенная фибриногена. Большая часть химических компонентов исследуется именно в сыворотке крови. Получают сыворотку из венозной крови.

Полые иглы, применяемые для взятия крови, должны иметь достаточно большой диаметр во избежание повреждения эритроцитов с последующим гемолизом. Венозную кровь необходимо брать из бедренной вены, сухой иглой, сухим шприцом, в сухую пробирку, поскольку влага способствует быстрому образованию гемолиза. Биохимическое исследование гемолизированной крови категорически запрещается.

Трупная ткань для биохимических исследований изымается от трупов в пределах 24 часов после наступления смерти из тех участков, которые предусмотрены методикой исследования. Кусочки тканей предусмотренных размеров помещаются в чашки Петри и сразу же помещаются в морозильную камеру бытового холодильника.

Биохимическое исследование тканей с начавшимися процессами гниения исследованию не подлежат.

Существенной причиной возникновения погрешностей анализа является нарушение условий хранения проб. Кровь, хранящуюся при комнатной температуре необходимо исследовать в пределах 24 часов с момента ее изъятия, а хранящуюся в холодильнике можно исследовать в пределах до 5 дней с момента ее изъятия. Известно, что активность большинства ферментов сохраняется в пределах нормы, если ткани и кровь после изъятия хранятся в холодильной камере (мягкие ткани могут быть заморожены в морозильной камере в чашках Петри и исследоваться в пределах 1 месяца после изъятия их из трупа). Размораживать мягкие ткани для исследования можно только один раз, при многократном их размораживании количественные показатели не подлежат учету. При биохимическом исследовании крови и тканей особенно важно соблюдать правила транспортировки изъятых проб. Идеальные условия если кровь и мягкие ткани упаковываются во флаконы с герметичной пробкой или крышкой и помещаются в термостат с широким горлом наполненный пищевым льдом. Мягкие ткани могут быть предварительно заморожены в морозильной камере бытового холодильника и затем в герметичном сосуде помещены в термос с пищевым льдом, либо (в исключительных случаях) помещены в термос с жидким азотом.

В тех случаях, когда таких условий дня транспортировки нет, тогда, в исключительных случаях, допускается консервация мягких тканей в 98% растворе глицерина (срок хранения до 1 месяца); в 0,9% растворе NaCl – кровь и мягкие ткани (срок хранения до 5 суток), все остальные консерванты в биохимических исследованиях судебно-медицинского материала не допускаются. При всех биохимических исследованиях судебно-медицинского материала необходимо внимательно следить за соблюдением особых, оговоренных в описании методики правил сбора и исследования биологического материала, поскольку они имеют свои

специфические приемы, свойственные только для исследования судебно-медицинского материала (значительно отличаются от клинических методик исследований, забора и хранения).

2.3 Методы определения исследуемых тестов.

2.3.1 Определение миоглобина в крови.

Предлагаемая медицинская технология «Определение миоглобина в крови и перикардальной жидкости с применением эритроцитарного диагностикума «ДС-ЭРИТРОМИОГЛОБИН», основана на реакции пассивной гемагглютинации, разработанная НПП «Диагностические системы», который представляет собой лиофилизированную 1% взвесь формализированных эритроцитов, сенсibilизированных иммуноглобулинами против миоглобина, в реакции пассивной гемагглютинации.

Реактивы: (набор «ДС-ЭРИТРОМИОГЛОБИН»).

– Диагностикум эритроцитарный: ампулу с диагностикумом ресуспендируют в 2.5 мл 0.85% р-ра хлорида натрия до образования 1% равномерной суспензии эритроцитов (за 30 минут до начала исследования).

– 0.85% раствор хлорида натрия: 85 г хлорида натрия в 100 мл дистиллированной воды.

Ход определения:

Материал для исследования может изыматься до пяти суток после наступления смерти если нет видимых гнилостных изменений.

Предварительно кровь разводят в 100 раз физраствором. Определение миоглобина производят в полистироловых пластинах с использованием дозаторов на 25.0 и 50.0 мкл. На каждую пробу крови и мочи по 16 лунок планшета, на пробу перикардальной жидкости 24-32 лунки. В 16 лунок пластины вносят по 50 мкл 0.85% р-ра хлорида натрия, затем в первую лунку вносят 50 мкл исследуемого образца и проводят

последовательно его двукратные разведения. В последнюю лунку разведенный образец не добавляют - контроль. Затем в каждую лунку вносят по 25 мкл взвеси диагностикума, который непосредственно перед употреблением тщательно ресуспендируют. Пластины встряхивают, постукивая по краям, до образования равномерной суспензии эритроцитов в лунке. Через 30 минут при комнатной температуре проводят учет результатов.

Оценка результатов.

«+» - полная агглютинация, т.е. равномерно распределенный по дну и стенкам лунки осадок эритроцитов в виде зонтика с ровными краями.

«□» - частичная агглютинация, т.е. рыхлый с фестончатыми краями осадок эритроцитов в виде зонтика, занимающего более 1/3 площади лунки, в центре возможно образование слабо выраженной точки эритроцитов.

«-» - отсутствие агглютинации, т.е. компактный осадок эритроцитов в виде точки или небольшого кольца на дне лунки; осадок эритроцитов в виде точки, окруженной кольцом агглютинированных эритроцитов, занимающих менее 1/3 площади лунки, рассматривается как отрицательный результат.

В контрольной лунке агглютинация должна отсутствовать. За положительный результат принимается наибольшее разведение образца, в котором выявляется полная или частичная агглютинация эритроцитов. Содержание миоглобина выражается в титрах или нг/мл.

При чувствительности диагностикума 2.5 нг/мл наличие агглютинации в разведении сыворотки или мочи 1:2 - 1:32 свидетельствует о нормальном содержании миоглобина, в разведении 1:64 и выше - о повышенном его уровне. Для пересчета количества миоглобина в нг/мл необходимо чувствительность диагностикума (расчетный коэффициент) умножить на титр миоглобина в исследуемом образце:

Расчетный коэффициент * разведение = концентрация миоглобина (нг/мл). (Коэффициент указан для каждой серии наборов).

2.3.2. Определение концентрации мочевины в крови

Определение мочевины в крови с использованием набора МОЧЕВИНА 450 (Lachema).

Мочевина образует с диацетилмонооксимом в сильноокислой среде в присутствии тиосемикарбазида и ионов трехвалентного железа красный комплекс.

Реактивы:

- стандартный раствор мочевины 16.65 ммоль/л (набор «UREA 450» фирмы LACHEMA);
- диацетилмонооксим 0.5 ммоль, тиосемикарбазид 0.08 ммоль, соль трехвалентного железа 2.5 мкмоль в таблетках (набор «UREA 450» фирмы LACHEMA); одну таблетку растворяют в 30 мл дист. воды при повышенной температуре и доливают до 50 мл;
- р-р серной кислоты 1.8 моль/л, (50 мл конц. серной кислоты до 500 мл дист. водой);
- рабочий раствор - готовят смешением 1 доли реактива 2 с одной долей реактива 3;
- 5% трихлоруксусная кислота (осадитель).

Ход определения:

Материал для исследования может изыматься до пяти суток после наступления смерти если нет видимых гнилостных изменений.

	Проба	Стандартный р-р
Кровь	50 мкл	-
Стандарт (реактив 1)	-	50 мкл
Дист. вода	-	-
ТХУ, 5%	500 мкл	500 мкл

Центрифугировать в течение 5 минут при 3 тыс. об.

	Проба	Стандарт	Контроль
Супернатант	100 мкл	-	-
Стандартный р-р	-	100 мкл	-
Дист. вода	-	-	100 мкл
Рабочий раствор (4)	2 мл	2 мл	2 мл

Измерение оптической плотности проб проводят при температуре от +15 до +25 °С в кюветах с длиной оптического пути 5 мм, при длине волны 525 нм.

Расчет производится по формуле:

$$C_{\text{мочевины}} = 16,65 * (D_{\text{опыта}} / D_{\text{контроля}}),$$

единицы измерения (ммоль/л)

2.3.3 Определение концентрации креатинина в крови

Материал для исследования может изыматься до пяти суток после наступления смерти если нет видимых гнилостных изменений.

Предлагаемая медицинская технология «Определение креатинина в крови с использованием набора КРЕАТИНИН 100 (Lachema) (по Яффе)» основана на реакции взаимодействия в щелочной среде пикриновой кислоты с креатином с образованием оранжево-красной окраски, которую измеряют фотометрически. Определение в сыворотке производят после депротеинизации крови.

Реактивы:

- Стандарт креатинина 442.5 мкмоль/л (реактив №1 + 8 мл дистиллированной воды)
- Альбумин 0.16г /флакон (растворяют реактив №2 в 8мл дист. воды)
- трихлоруксусная кислота 1.22 моль/л

- пикриновая кислота 0.04 моль/л
- Натрий гидроокись 0.75 моль/л

Стандартный раствор креатинина 0.177 ммоль/л приготавливают смешиванием 4.0 мл реактива №1 и 6.0 мл реактива №2 (ex tempore).

Ход определения:

	Проба	Контроль	Стандарт
Кровь (мл)	1	-	-
Вода (мл)	2	3	2
Стандарт (мл)	-	-	1
ТХУ (мл)	1	1	1

Перемешать и отцентрифугировать в течении 10 минут при 3 тыс. об.

Отмерить (мл)	Проба	Контроль	Стандарт
Супернатант	2	2	2
Пикриновая к-та	1	1	1
Натрия гидроокись	1	1	1

Пробы перемешивают и через 20 мин измеряют оптическую плотность каждого образца ($A_{оп}$) и стандарта ($A_{контр}$) против контрольного р-ра при длине волны 500-510 нм, в кюветах 1 см, при температуре от +15 до +25 °С.

Расчет производят по формуле:

$$C_{креат} = 0.177 * (A_{оп} / A_{контр})$$

При содержании креатинина в пробе свыше 0.44 ммоль/л пробу следует развести дистиллированной водой и анализ провести повторно, расчет произвести с учетом разведения (результат x разведение).

2.3.4 Определение уровня молекул средней массы в крови (модификация Габриэлян Н.И.)

Ход определения:

Реактивы	Проба
Сыворотка	1 мл
ТХУ 10 %	0,5 мл
Центрифугировать 30 мин. при 2000 об/мин.	
Центрифугат	0,5
Вода	4,5 мл

Смотреть в кювете 10 при 254 нм, против дистиллированной воды. При высоких показателях опытную пробу развести в 2 раза, показатель экстинции умножить на 2. Результат выразить в единицах экстинции.

В норме содержание молекул средней массы (средних молекул) в крови составляет $0,240 \pm 0,04$ усл.ед

2.3.5 Определение концентрации общего белка и альбумина в крови

Метод основан на образовании окрашенных комплексных соединений при взаимодействии альбумина с бромкрезоловым зеленым в слабокислой среде в присутствии детергента.

Интенсивность окраски пробы при длине волны 630 нм прямо пропорциональна концентрации альбумина в ней. Линейность метода: 20-60 г/л. Норма: 35-50 г/л. (18-25°C) для альбумина; 65-85 г/л. (18-25°C) для общего белка.

Оборудование и реагенты:

– Спектрофотометр с термостатированной кюветой, длина волны 630 (590-640) нм, длина оптического пути 1 см; температура реакции 18-25°C;

- Секундомер;
- Автоматические пипетки на 5мкл и 1000 мкл;
- Сыворотка крови/ плазма негемолизированные;
- Рабочий реагент (бромкрезоловый зеленый 74 мг, детергент Тритон Х-100 в ацетатном буфере, рН ,1000 мл);
- Стандарт (раствор альбумина 40 г/л);
- Дистиллированная вода.

Ход определения:

Добавить в кювету	Опытная проба	Холостая проба	Стандартная проба
1. Сыворотка	5 мкл	-	-
4. Рабочий реагент	1 мл	1 мл	1 мл
3. Дистиллированная вода	-	5 мкл	-
2. Стандарт	-	-	5 мкл

Перемешать тщательно в течение 15 секунд содержимое пробирок, избегая образования пены. Инкубировать при комнатной температуре 10 минут. Измерить оптическую плотность опытной и стандартной проб против холостой пробы при длине волны 630 (590-640) нм. Окраска стабильна в течение 8 часов.

Расчет

Расчет по стандарту концентрации альбумина в сыворотке (плазме) проводят по формуле:

$$C = \frac{A_{\text{оп}}}{A_{\text{ст}}} * C_{\text{ст}} ,$$

где $A_{\text{оп}}$ и $A_{\text{ст}}$ - оптическая плотность опытной и стандартной проб, соответственно; $C_{\text{ст}}$ – концентрация стандарта, единицы измерения г/л.

Если концентрация альбумина превышает 60 г/л (точка вне зоны линейности калибровочного графика), анализируемый образец (сыворотка или плазма) следует развести 1:1 физиологическим раствором и повторить измерение, а полученный результат расчета умножить на 2.

2.4 Методы статистической обработки

Полученные данные обрабатывали статистически с помощью стандартного набора компьютерных программ Excel и с привлечением t-критерия Стьюдента [33].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Уровень миоглобина при сердечно-сосудистых заболеваниях

В своей работе мы исследовали изменение уровня миоглобина в трупной крови у лиц, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний. Миоглобин — это белок, который в большом количестве локализован в сердечной мышце.

Определение концентрации миоглобина в крови и перикардиальной жидкости проводят в тех случаях, когда имеются подозрения на наступление смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. При заметном повышении этого показателя и при отсутствии каких-либо других видимых макро- и микроскопических изменений в сердце, можно полагать, что смерть произошла на стадии раннего (донекротического) ишемического поражения миокарда [24]. В судебно-медицинской практике тест на определение повышенной концентрации миоглобина в сыворотке целесообразно проводить при подозрении на смерть в следствии ССЗ, токсических поражениях (отравления, укусы змей и т.д.), при синдроме позиционного сдавления, краш-синдроме.

Считают нормой содержание миоглобина в сыворотке до 80 нг/мл, повышенное содержание - от 160 нг/мл и выше (у живых лиц); в трупной крови 6-10 тыс. нг/мл. Отмечено повышение концентрации миоглобина в крови из полостей сердца до 900 тыс. нг/мл и более и в перикардиальной жидкости до 19.2 млн. нг/мл и более при нарушении структуры миокарда [40, 52].

В ходе выполнения работы нами были получены результаты, отображающие уровень миоглобина у лиц разных возрастных групп, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (таблица 1).

Таблица 1.

Уровень миоглобина у лиц, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (тыс. нг/мл, $M \pm m$, $n = 50-60$)

№	Сердечно-сосудистая патология	Нормальные значения показателя	Возрастные группы		
			18-35 лет	36-55 лет	56 и старше лет
1	Острая коронарная сердечная недостаточность	$8 \pm 2,000$	$108 \pm 2,797$	$115 \pm 1,895$	$128 \pm 1,452$
2	Хроническая коронарная сердечная недостаточность	$8 \pm 2,000$	$137 \pm 1,384$	$153 \pm 1,865$	$166 \pm 1,354$
3	Ишемическая болезнь сердца	$8 \pm 2,000$	$187 \pm 2,654$	$198 \pm 1,354$	$253 \pm 1,844$
4	Инфаркт миокарда	$8 \pm 2,000$	$108 \pm 1,452$	$122 \pm 1,335$	$190 \pm 1,387$

Анализируя данные таблицы 1, мы видим, что во всех возрастных группах происходит повышение уровня миоглобина при острой коронарной сердечной недостаточности, хронической коронарной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и при инфаркте миокарда более чем в 13,5 раз по сравнению с нормальными значениями этого показателя по данным методики, с помощью которой определяли уровень миоглобина.

При сравнении уровня миоглобина в трех возрастных группах для каждого исследуемого заболевания в отдельности мы наблюдали тенденцию увеличения показателя, что наглядно можно увидеть на рисунках 1-4.

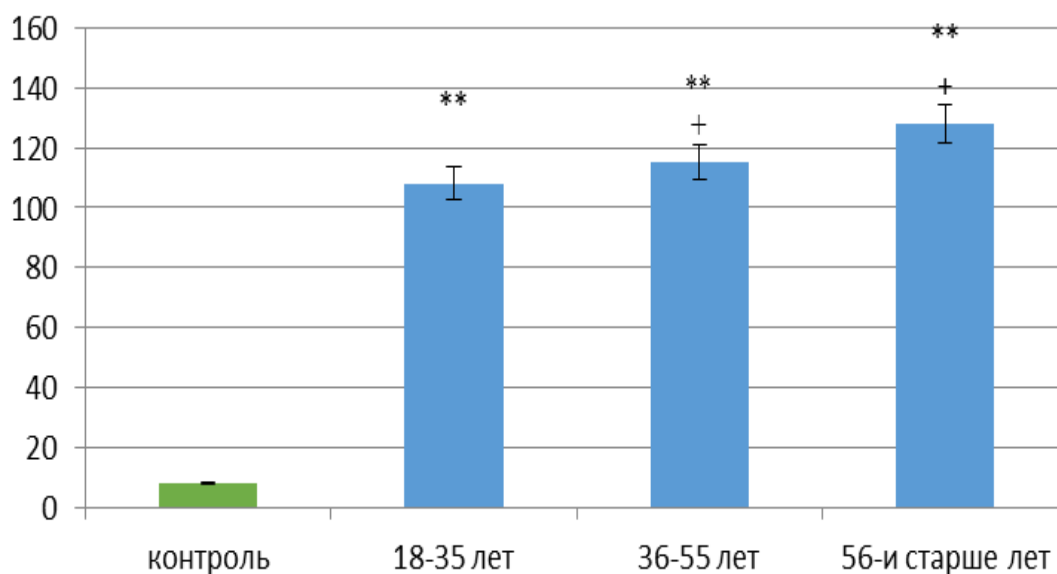


*Рис. 1. Уровень миоглобина у лиц, умерших от острой коронарной сердечной недостаточности (тыс. нг/мл, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня миоглобина в 1 группе.*

При исследовании изменения уровня миоглобина в трех возрастных группах при ОСН (рис. 1) мы наблюдали повышение уровня показателя в 13,5 раз ($p < 0,01$) в 1 исследуемой группе, в 14,4 раза ($p < 0,01$) во 2 исследуемой группе и в 16 раз ($p < 0,01$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня миоглобина в 1,1 раза ($p < 0,05$) во 2 группе и в 1,2 раза ($p < 0,05$) в 3 группе относительно уровня миоглобина в 1 группе у лиц, умерших от острой коронарной сердечной недостаточности, в возрасте от 18 до 35 лет.

При исследовании изменения уровня миоглобина в трех возрастных группах при ХСН (рис. 2) мы наблюдали повышение уровня показателя в 17,1 раз ($p < 0,01$) в 1 исследуемой группе, в 19,1 раза ($p < 0,01$) во 2 исследуемой группе и в 20,1 раза ($p < 0,01$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня миоглобина в 1,1 раза ($p < 0,05$) во 2 группе и в 1,3 раза ($p < 0,05$) в 3 группе относительно

уровня миоглобина в 1 группе у лиц, умерших от хронической коронарной сердечной недостаточности, в возрасте от 18 до 35 лет.

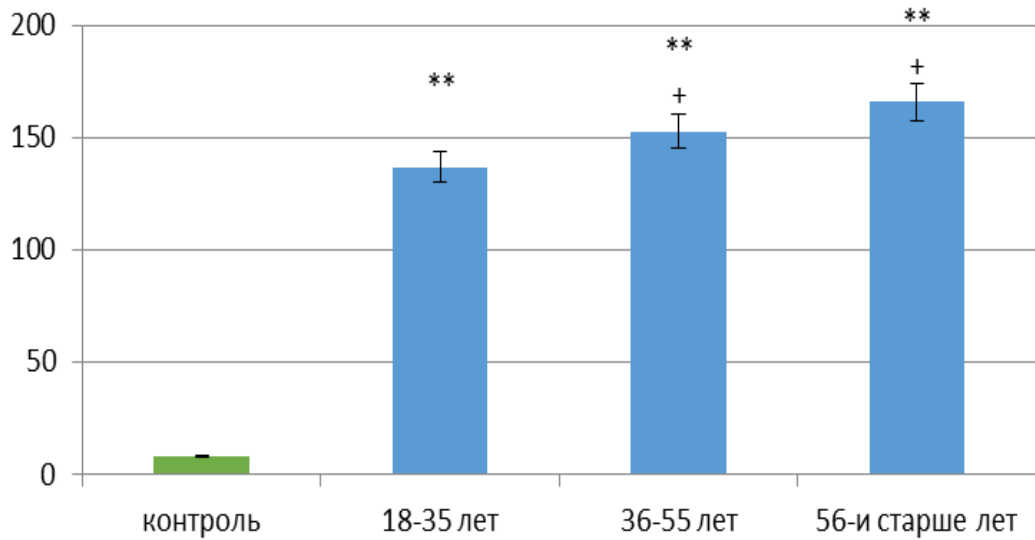


*Рис. 2. Уровень миоглобина у лиц, умерших от хронической коронарной сердечной недостаточности (тыс. нг/мл, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня миоглобина в 1 группе.*

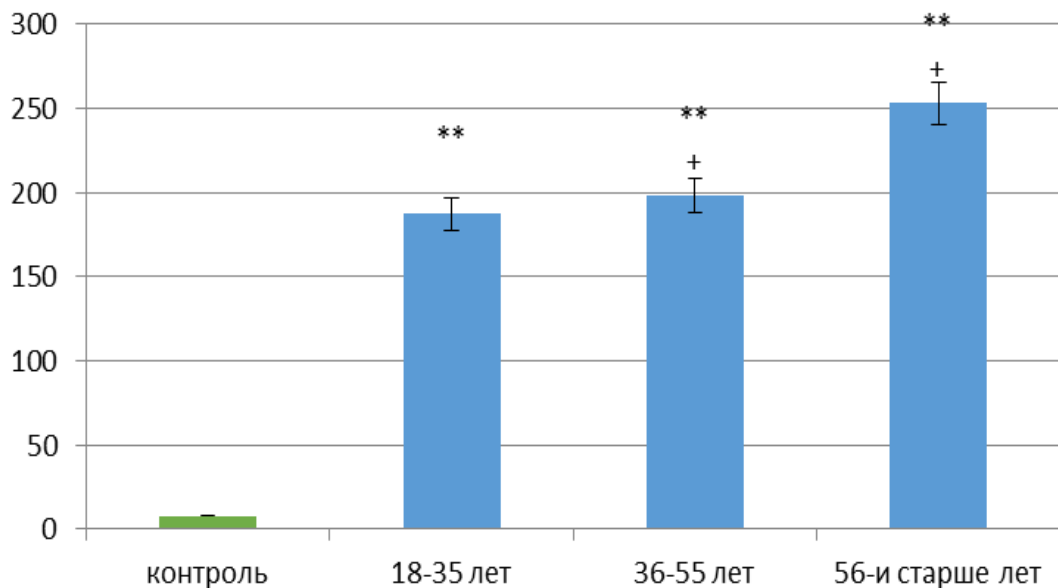


*Рис.3. Уровень миоглобина у лиц, умерших от ишемической болезни сердца (тыс. нг/мл, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня миоглобина в 1 группе.*

При исследовании изменения уровня миоглобина в трех возрастных группах при ИБС (рис. 3) мы наблюдали повышение уровня показателя в 23,4 раз ($p<0,01$) в 1 исследуемой группе, в 24,8 раза ($p<0,01$) во 2 исследуемой группе и в 31,6 раза ($p<0,01$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня миоглобина в 1,1 раза ($p<0,05$) во 2 группе и в 1,4 раза ($p<0,05$) в 3 группе относительно уровня миоглобина в 1 группе у лиц, умерших от ишемической болезни, в возрасте от 18 до 35 лет.

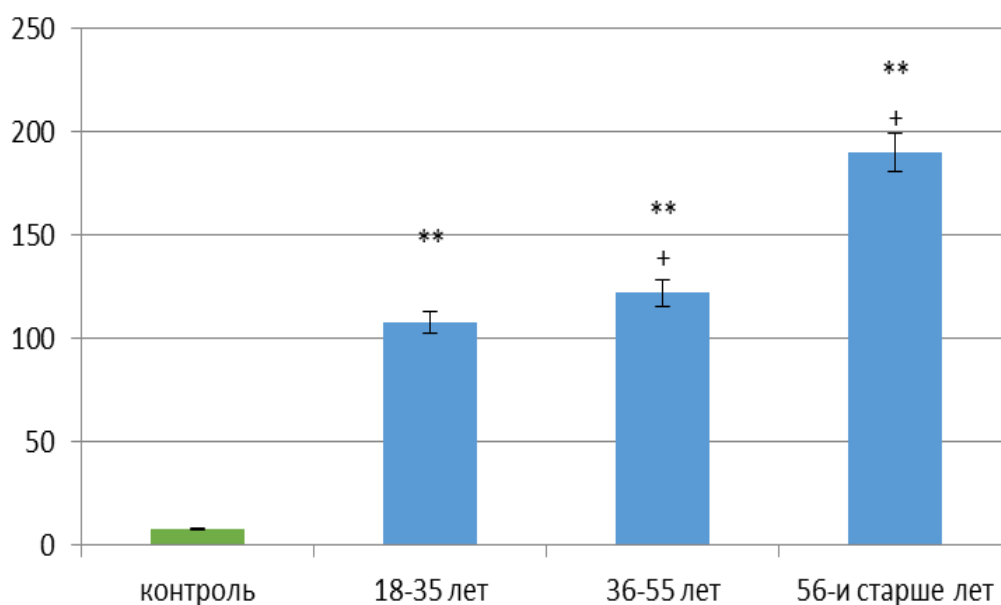


*Рис.4. Уровень миоглобина у лиц, умерших от инфаркта миокарда (тыс. нг/мл, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$ относительно контроля; + - $p<0,05$, ++ - $p<0,01$, +++ - $p<0,001$ относительно уровня миоглобина в 1 группе.*

При исследовании изменения уровня миоглобина в трех возрастных группах при ИМ (рис. 4) мы наблюдали повышение уровня показателя в 13,5 раз ($p<0,01$) в 1 исследуемой группе, в 15,3 раза ($p<0,01$) во 2 исследуемой группе и в 23,8 раза ($p<0,01$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня миоглобина в 1,2 раза ($p<0,05$) во 2 группе и в 1,8 раза ($p<0,05$) в 3 группе относительно

уровня миоглобина в 1 группе у лиц, умерших от инфаркта миокарда, в возрасте от 18 до 35 лет.

Известно, что возраст является фактором риска развития многих заболеваний [65]. С возрастом происходят морфофункциональные изменения органов и тканей, в связи с этим возрастные критерии предполагают разделение пациентов на группы в зависимости от степени дистрофических или патоморфологических изменений.

В настоящее время в научно-исследовательской практике и при обсуждении своевременной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний необходимо отталкиваться от возрастных изменений, происходящих в анатомических структурах сердца и питающих его сосудах. В литературе имеются данные о возрастных изменениях коронарных сосудов. По данным А.К. Габченко [11], у людей второго периода среднего возраста и пожилых отмечаются возрастные изменения сосудистой стенки.

Исходя из полученных данных, мы можем сделать вывод, что молекулы миоглобина выходят из цитозоля в кровь при нарушении целостности мембран клеток органов, в частности, сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях и, вероятно, могут являться эндогенными токсинами – инициаторами воспаления при атеросклерозе. Так же об этом может свидетельствовать и тот факт, что с увеличением возраста человека во время смерти возрастает и уровень миоглобина, вышедший в кровь при нарушении целостности мембран клеток как сердечной мышцы, так и других органов

Для подтверждения данных результатов нами были проведены измерение уровней тестов эндогенной интоксикации при острой и хронической коронарной сердечной недостаточности, инфаркте миокарда и ишемической болезни сердца.

3.2 Уровень мочевины при сердечно-сосудистых заболеваниях

В последние годы исследованию синдрома эндогенной интоксикации отводится важная роль. Показано, что эндотоксемия развивается при всех патологических состояниях, связанных с повышенным катаболизмом или блокадой детоксикационных систем организма.

В своей работе мы исследовали изменение уровня мочевины в трупной крови у лиц, умерших от сердечно-сосудистых заболеваниях. Мочевина образуется в организме при распаде протеинов, является конечным продуктом белкового обмена и выводится вместе с мочой. Относится она к азотосодержащим веществам, которые остаются после удаления из крови белков. Накапливание мочевины сопровождается нарушением нейрогуморального контроля центральной нервной системы и отражают наличие эндогенной интоксикации при увеличении содержания мочевины от 10 ммоль/л при норме от 2,5 до 8,3 ммоль/л.

В ходе выполнения работы нами были получены результаты, отображающие уровень мочевины у лиц разных возрастных групп, умерших от сердечно-сосудистых заболеваниях (таблица 2).

Таблица 2.

Уровень мочевины у лиц, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (ммоль/л, $M \pm m$, $n = 50-60$)

№	Сердечно-сосудистая патология	Нормальные значения показателя	Возрастные группы		
			18-35 лет	36-55 лет	56 и старше лет
1	Острая коронарная сердечная недостаточность	5,400±2,900	10,123±2,061	11,812±1,192	15,264±1,011
2	Хроническая коронарная сердечная недостаточность	5,400±2,900	10,108±1,020	15,529±2,150	22,273±0,786
3	Ишемическая болезнь сердца	5,400±2,900	8,856±0,185	10,963±0,168	17,872±0,655
4	Инфаркт миокарда	5,400±2,900	10,477±0,264	12,689±0,163	15,311±0,804

Анализируя данные таблицы 2, мы видим, что во всех возрастных группах происходит повышение уровня мочевины при острой коронарной сердечной недостаточности, хронической коронарной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и при инфаркте миокарда более чем в 1,6 раз по сравнению с нормальными значениями этого показателя по данным методики, с помощью которой определяли уровень мочевины.

При сравнении уровня мочевины в трех возрастных группах для каждого исследуемого заболевания в отдельности мы наблюдали тенденцию увеличения показателя, что наглядно можно увидеть на рисунках 5-8.

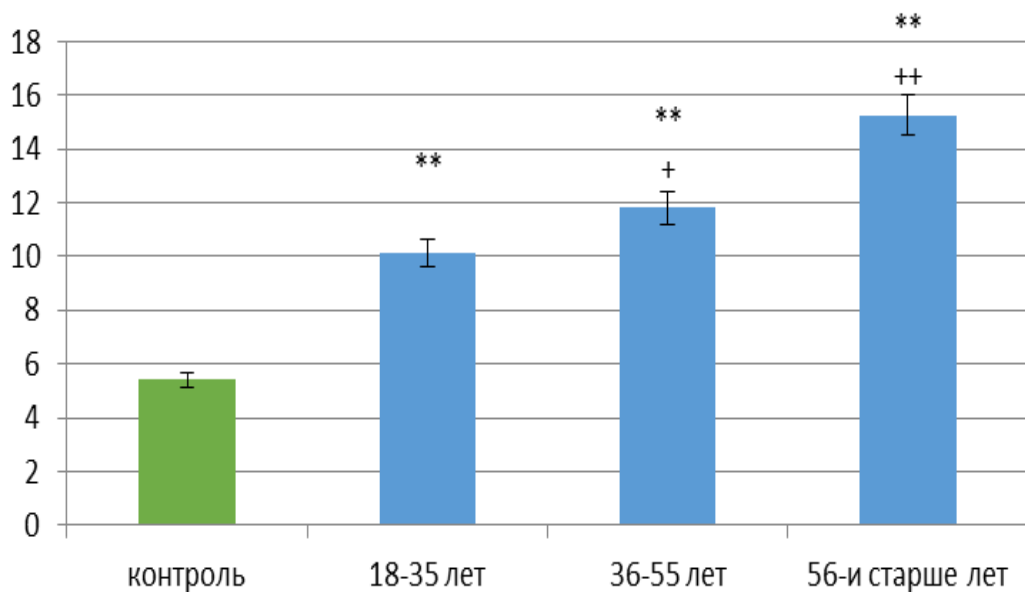


*Рис. 5. Уровень мочевины у лиц, умерших от острой коронарной сердечной недостаточности (ммоль/л, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня мочевины в 1 группе.*

При исследовании изменения уровня мочевины в трех возрастных группах при ОН (рис. 5) мы наблюдали повышение уровня показателя в 1,9 раз ($p < 0,01$) в 1 исследуемой группе, в 2,2 раза ($p < 0,01$) во 2

исследуемой группе и в 2,8 раза ($p<0,01$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня мочевины в 1,2 раза ($p<0,05$) во 2 группе и в 1,5 раза ($p<0,01$) в 3 группе относительно уровня мочевины в 1 группе у лиц, умерших от острой коронарной сердечной недостаточности, в возрасте от 18 до 35 лет.

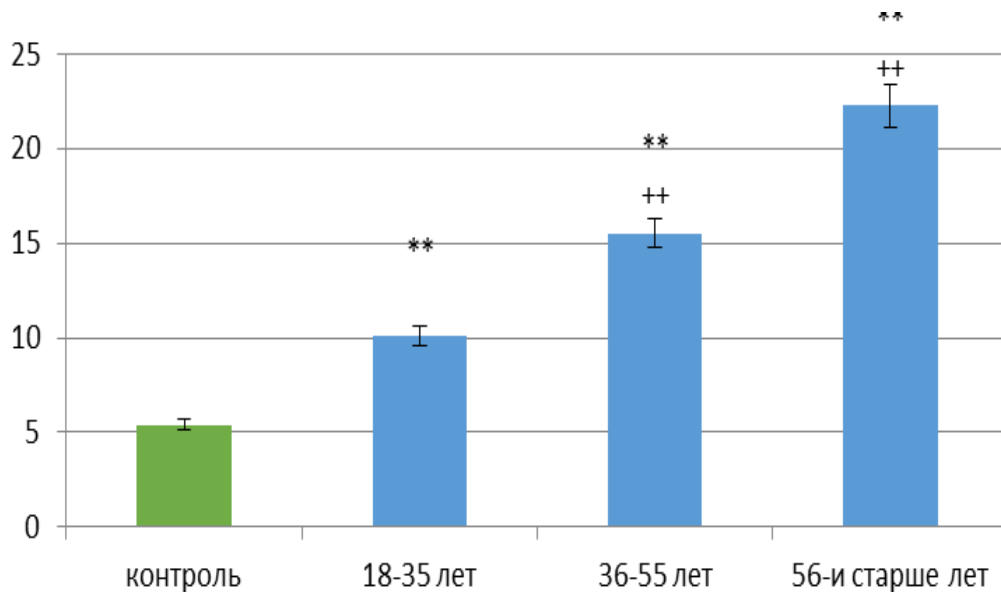


*Рис. 6. Уровень мочевины у лиц, умерших от хронической коронарной сердечной недостаточности (ммоль/л, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$ относительно контроля; + - $p<0,05$, ++ - $p<0,01$, +++ - $p<0,001$ относительно уровня мочевины в 1 группе.*

При исследовании изменения уровня мочевины в трех возрастных группах при ХСН (рис. 6) мы наблюдали повышение уровня показателя в 1,9 раза ($p<0,01$) в 1 исследуемой группе, в 2,9 раза ($p<0,01$) во 2 исследуемой группе и в 4,1 раза ($p<0,01$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня мочевины в 1,5 раза ($p<0,01$) во 2 группе и в 2,2 раза ($p<0,01$) в 3 группе относительно уровня мочевины в 1 группе у лиц, умерших от хронической коронарной сердечной недостаточности, в возрасте от 18 до 35 лет.

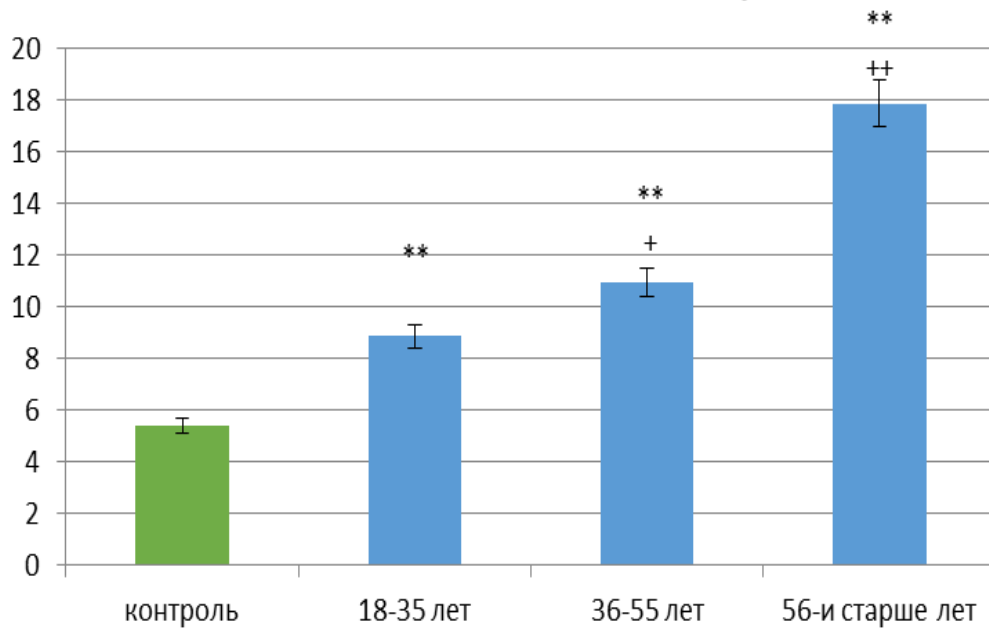


*Рис. 7. Уровень мочевины у лиц, умерших от ишемической болезни сердца (ммоль/л, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня мочевины в 1 группе.*

При исследовании изменения уровня мочевины в трех возрастных группах при ИБС (рис. 7) мы наблюдали повышение уровня показателя в 1,6 раза ($p < 0,01$) в 1 исследуемой группе, в 2,0 раза ($p < 0,01$) во 2 исследуемой группе и в 3,3 раза ($p < 0,01$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня мочевины в 1,2 раза ($p < 0,05$) во 2 группе и в 2,0 раза ($p < 0,01$) в 3 группе относительно уровня мочевины в 1 группе у лиц, умерших от ишемической болезни, в возрасте от 18 до 35 лет.

При исследовании изменения уровня мочевины в трех возрастных группах при ИМ (рис. 8) мы наблюдали повышение уровня показателя в 1,9 раза ($p < 0,01$) в 1 исследуемой группе, в 2,3 раза ($p < 0,01$) во 2 исследуемой группе и в 2,8 раза ($p < 0,01$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня мочевины в 1,2 раза ($p < 0,05$) во 2 группе и в 1,5 раза ($p < 0,05$) в 3 группе относительно

уровня мочевины в 1 группе у лиц, умерших от инфаркта миокарда, в возрасте от 18 до 35 лет.

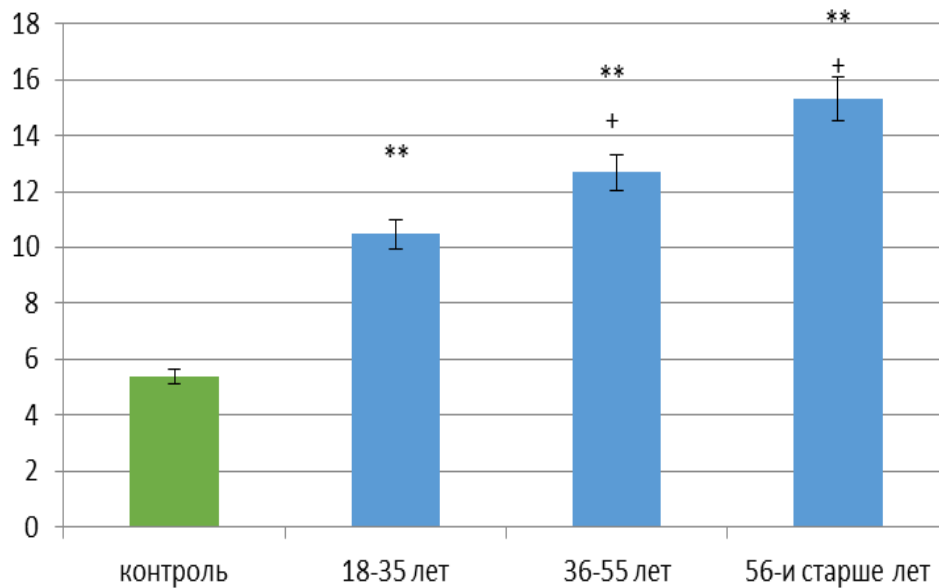


*Рис. 8. Уровень мочевины у лиц, умерших от инфаркта миокарда (ммоль/л, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня мочевины в 1 группе.*

Исходя из полученных данных, мы можем сделать вывод, что повышение уровня мочевины свидетельствует об эндогенной интоксикации, вероятно, вследствие нарушения кровоснабжения почек в результате заболеваний сердечно-сосудистой системы.

3.3 Уровень креатинина при сердечно-сосудистых заболеваниях

В своей работе мы исследовали изменение уровня креатинина в трупной крови у лиц, умерших от сердечно-сосудистых заболеваниях. Креатинин – продукт энергетического обмена клеток мышечной ткани, образуется в процессе креатин-фосфатной реакции с высвобождением энергии, необходимой для сокращения волокон. В крови уровень этого соединения имеет постоянное нормальное значение (0,15-0,22 ммоль/л),

его изменение происходит под действием различных физиологических и патологических факторов.

В ходе выполнения работы нами были получены результаты, отображающие уровень креатинина у лиц разных возрастных групп, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (таблица 3).

Таблица 3.

Уровень креатинина у лиц, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (ммоль/л, $M \pm m$, $n = 50-60$)

№	Сердечно-сосудистая патология	Нормальные значения показателя	Возрастные группы		
			18-35 лет	36-55 лет	56 и старше лет
1	Острая коронарная сердечная недостаточность	0,185±0,035	0,223±0,014	0,245±0,009	0,277±0,0370
2	Хроническая коронарная сердечная недостаточность	0,185±0,035	0,234±0,027	0,256±0,014	0,286±0,008
3	Ишемическая болезнь сердца	0,185±0,035	0,235±0,005	0,247±0,019	0,342±0,003
4	Инфаркт миокарда	0,185±0,035	0,252±0,105	0,279±0,027	0,319±0,051

Анализируя данные таблицы 3, мы видим, что во всех возрастных группах происходит повышение уровня креатинина при острой коронарной сердечной недостаточности, хронической коронарной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и при инфаркте миокарда более чем в 1,2 раза по сравнению с нормальными значениями этого показателя по данным методики, с помощью которой определяли уровень креатинина.

При сравнении уровня креатинина в трех возрастных группах для каждого исследуемого заболевания в отдельности мы наблюдали тенденцию увеличения показателя, что наглядно можно увидеть на рисунках 9-12.

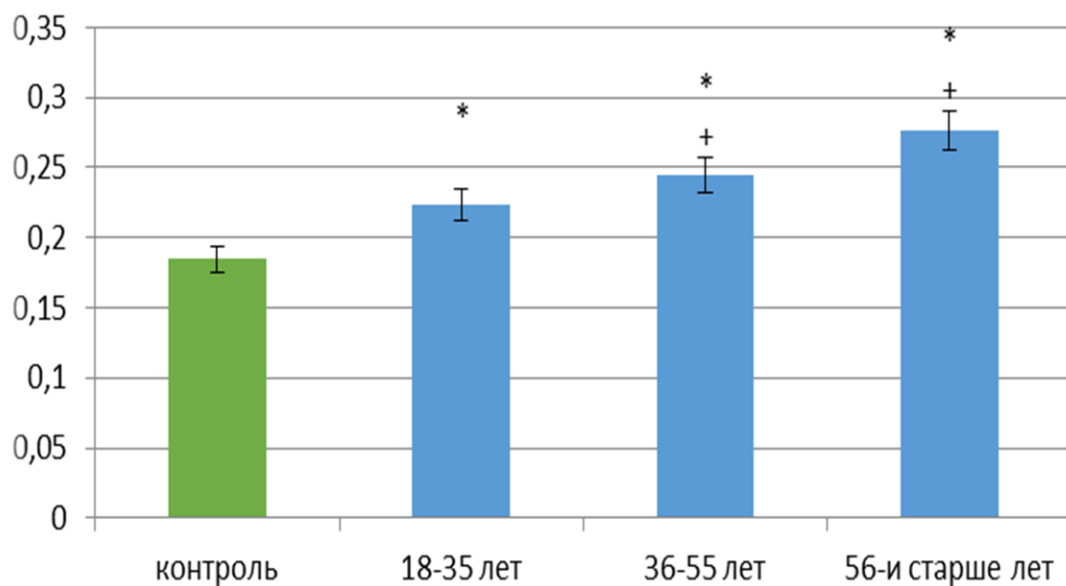


*Рис. 9. Уровень креатинина у лиц, умерших от острой коронарной сердечной недостаточности (ммоль/л, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня креатинина в 1 группе.*

При исследовании изменения уровня креатинина в трех возрастных группах при ОН (рис. 9) мы наблюдали повышение уровня показателя в 1,2 раз ($p < 0,05$) в 1 исследуемой группе, в 1,3 раза ($p < 0,05$) во 2 исследуемой группе и в 1,5 раза ($p < 0,05$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня креатинина в 1,1 раза ($p < 0,05$) во 2 группе и в 1,2 раза ($p < 0,05$) в 3 группе относительно уровня креатинина в 1 группе у лиц, умерших от острой коронарной сердечной недостаточности, в возрасте от 18 до 35 лет.

При исследовании изменения уровня креатинина в трех возрастных группах при ХСН (рис. 10) мы наблюдали повышение уровня показателя в 1,3 раза ($p < 0,05$) в 1 исследуемой группе, в 1,4 раза ($p < 0,05$) во 2 исследуемой группе и в 1,6 раза ($p < 0,05$) в 3 исследуемой группе относительно контроля;

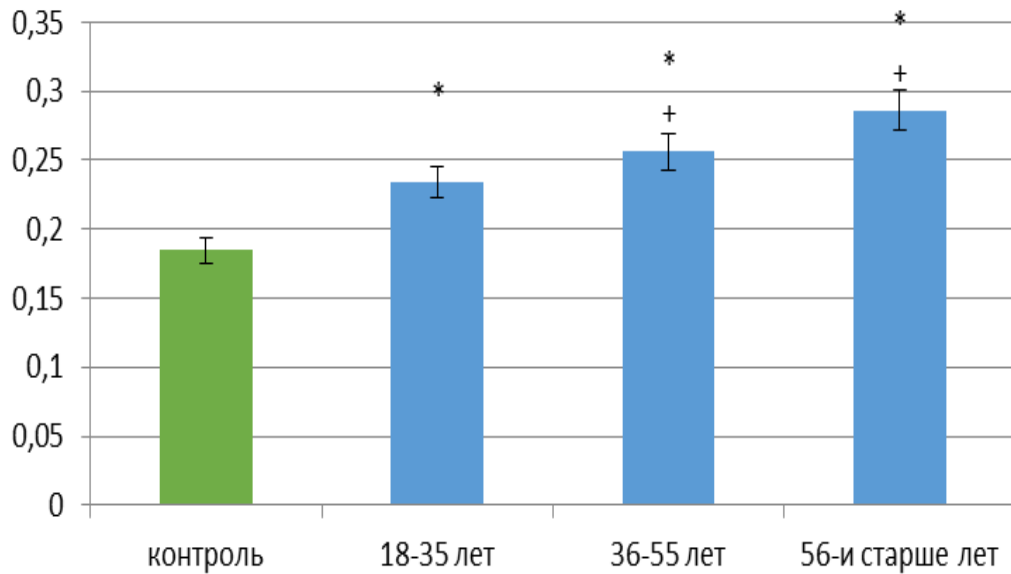


*Рис. 10. Уровень креатинина у лиц, умерших от хронической коронарной сердечной недостаточности (ммоль/л, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня креатинина в 1 группе*

Так же наблюдали повышение уровня креатинина (рис. 10) в 1,1 раза ($p < 0,05$) во 2 группе и в 1,2 раза ($p < 0,05$) в 3 группе относительно уровня креатинина в 1 группе у лиц, умерших от хронической коронарной сердечной недостаточности, в возрасте от 18 до 35 лет.

При исследовании изменения уровня креатинина в трех возрастных группах при ИБС (рис. 11) мы наблюдали повышение уровня показателя в 1,3 раза ($p < 0,05$) в 1 исследуемой группе, в 1,4 раза ($p < 0,05$) во 2 исследуемой группе и в 1,8 раза ($p < 0,01$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня креатинина в 1,1 раза ($p < 0,05$) во 2 группе и в 1,5 раза ($p < 0,01$) в 3 группе относительно уровня креатинина в 1 группе у лиц, умерших от ишемической болезни, в возрасте от 18 до 35 лет.

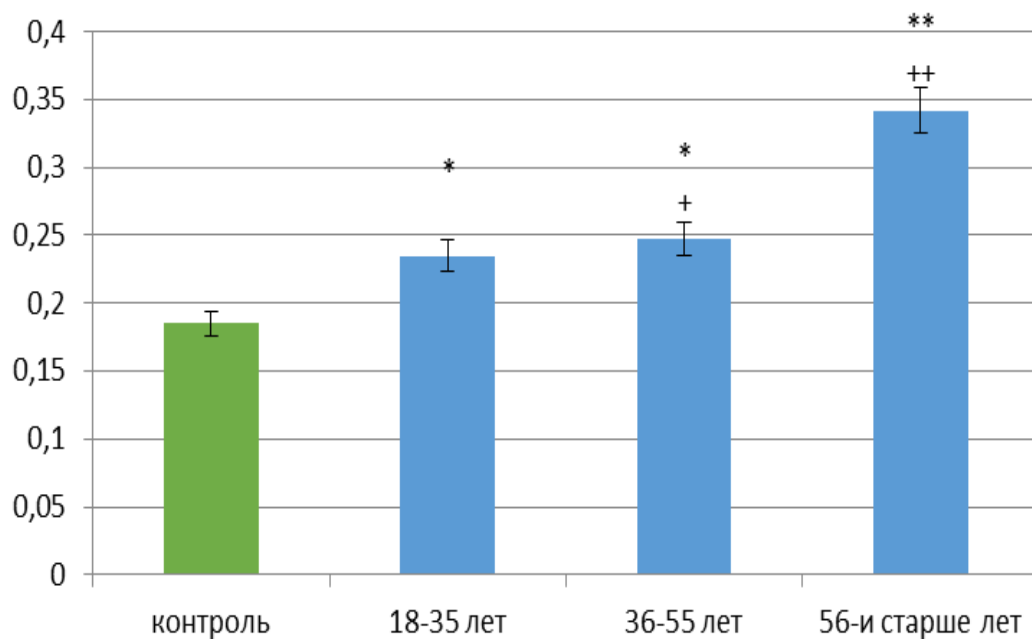


*Рис. 11. Уровень креатинина у лиц, умерших от ишемической болезни сердца (ммоль/л, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня креатинина в I группе*

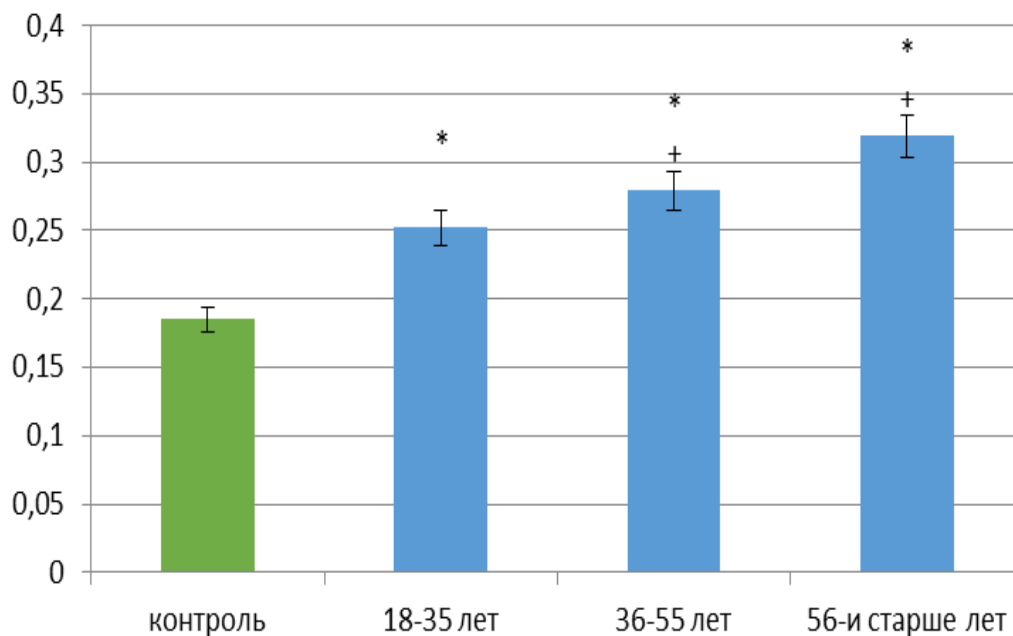


*Рис.12. Уровень креатинина у лиц, умерших от инфаркта миокарда (ммоль/л, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня креатинина в I группе*

При исследовании изменения уровня креатинина в трех возрастных группах при ИМ (рис. 12) мы наблюдали повышение уровня показателя в 1,4 раза ($p<0,05$) в 1 исследуемой группе, в 1,6 раза ($p<0,05$) во 2 исследуемой группе и в 1,7 раза ($p<0,05$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня креатинина в 1,1 раза ($p<0,05$) во 2 группе и в 1,3 раза ($p<0,05$) в 3 группе относительно уровня креатинина в 1 группе у лиц, умерших от инфаркта миокарда, в возрасте от 18 до 35 лет.

Исходя из полученных данных, мы можем сделать вывод, что высокий уровень креатинина крови может свидетельствовать о наличии серьезных повреждений почек. Поражение почек может быть вызвано низким притоком крови к ним, что возникает в связи с нарушениями правильной работы сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, мы можем сделать вывод, что при сердечно-сосудистых заболеваниях происходит интоксикация организма за счет нарушения целостности мембран клеток и выхода эндотоксинов в кровотоки, что в свою очередь провоцирует повышение уровня маркеров эндогенной интоксикации, в частности, креатинина.

3.4 Уровень молекул средней массы при сердечно-сосудистых заболеваниях

В своей работе мы исследовали изменение уровня молекул средней массы в трупной крови у лиц, умерших от сердечно-сосудистых заболеваниях. Молекулы средней массы — вещества массой от 500 до 5000 дальтон — являются универсальными маркерами при диагностике эндогенной интоксикации. МСМ - это белковые токсины с высоким содержанием дикарбоновых кислот и низким содержанием ароматических кислот. МСМ обладают прямым мембранотоксическим действием. Они инициируют процессы проявления пептидов близких по структуре к биорегуляторам. Среди МСМ выделяют «гепатоцеребральные»,

«уремические», «ишемические», «ожоговые» молекулы. В 80% случаев МСМ — это белки и продукты их нарушенного метаболизма, в том числе продукты гидролиза фибриногена, глобулинов, катаболизма гликопротеидов, олигосахара, нуклеотиды, а также гормоны и их фрагменты.

В ходе выполнения работы нами были получены результаты, отображающие уровень МСМ у лиц разных возрастных групп, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (таблица 4).

Таблица 4.

*Уровень МСМ у лиц, умерших от сердечно-сосудистых заболеваниях
(усл. ед, $M \pm m$, $n = 50-60$)*

№	Сердечно-сосудистая патология	Нормальные значения показателя	Возрастные группы		
			18-35 лет	36-55 лет	56 и старше лет
1	Острая коронарная сердечная недостаточность	0,240±0,04	1,087±0,041	1,243±0,015	1,422±0,037
2	Хроническая коронарная сердечная недостаточность	0,240±0,04	1,224±0,027	1,520±0,259	1,724±0,026
3	Ишемическая болезнь сердца	0,240±0,04	1,052±0,051	1,254±0,059	1,397±0,038
4	Инфаркт миокарда	0,240±0,04	1,027±0,054	1,253±0,117	1,485±0,068

Анализируя данные таблицы 4, мы видим, что во всех возрастных группах происходит повышение уровня МСМ при острой коронарной сердечной недостаточности, хронической коронарной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и при инфаркте миокарда более чем в 4,3 раза по сравнению с нормальными значениями этого

показателя по данным методики, с помощью которой определяли уровень МСМ.

При сравнении уровня МСМ в трех возрастных группах для каждого исследуемого заболевания в отдельности мы наблюдали тенденцию увеличения показателя, что наглядно можно увидеть на рисунках 13-16.

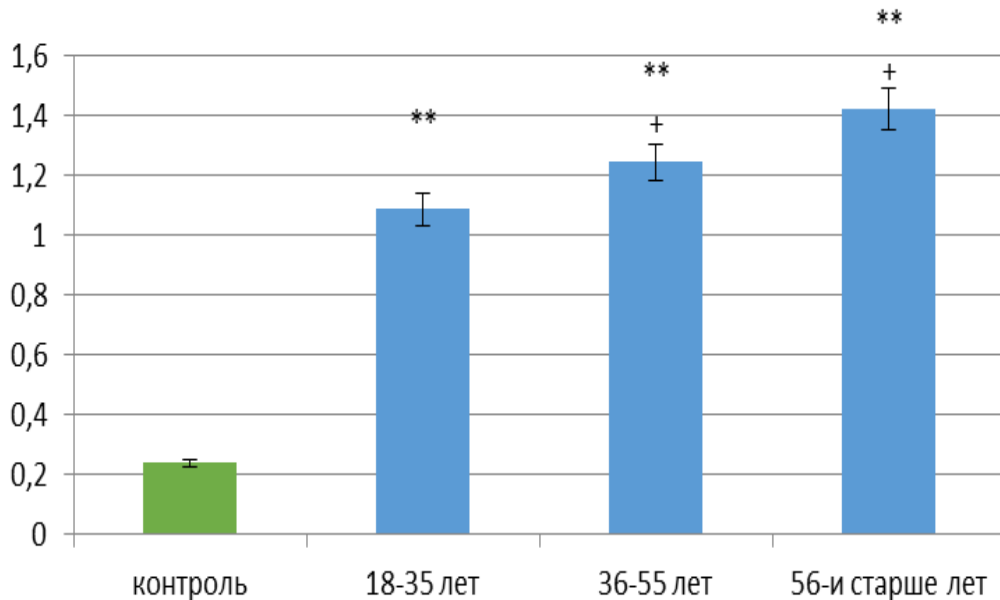


*Рис.13. Уровень МСМ у лиц, умерших от острой коронарной сердечной недостаточности (усл. ед, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня МСМ в 1 группе.*

При исследовании изменения уровня МСМ в трех возрастных группах при ОСН (рис. 13) мы наблюдали повышение уровня показателя в 4,5 раза ($p < 0,01$) в 1 исследуемой группе, в 5,2 раза ($p < 0,01$) во 2 исследуемой группе и в 5,9 раза ($p < 0,01$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня МСМ в 1,1 раза ($p < 0,05$) во 2 группе и в 1,3 раза ($p < 0,05$) в 3 группе относительно уровня МСМ в 1 группе у лиц, умерших от острой коронарной сердечной недостаточности, в возрасте от 18 до 35 лет.

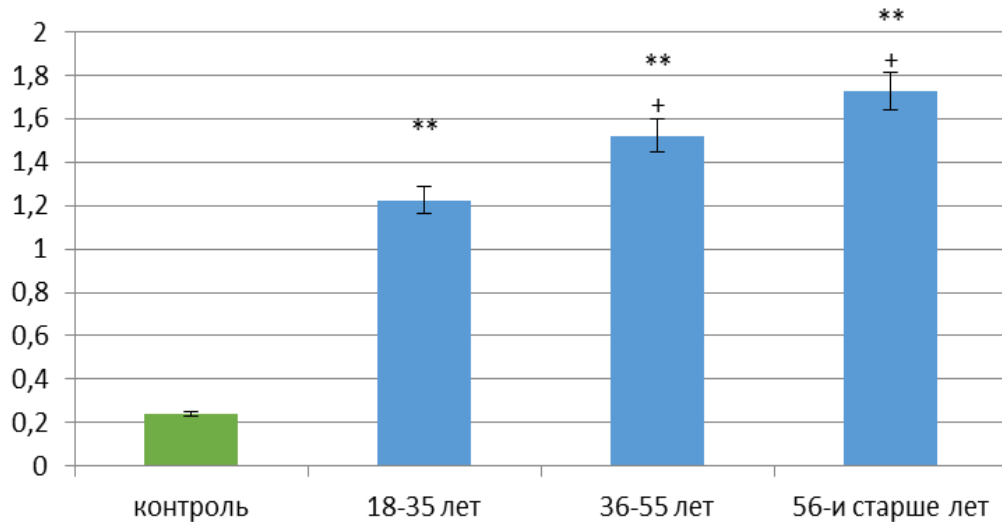


*Рис. 14. Уровень МСМ у лиц, умерших от хронической коронарной сердечной недостаточности (усл. ед, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня МСМ в 1 группе.*

При исследовании изменения уровня МСМ в трех возрастных группах при ХСН (рис. 14) мы наблюдали повышение уровня показателя в 5,1 раза ($p < 0,01$) в 1 исследуемой группе, в 6,3 раза ($p < 0,01$) во 2 исследуемой группе и в 7,2 раза ($p < 0,01$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня МСМ в 1,2 раза ($p < 0,05$) во 2 группе и в 1,4 раза ($p < 0,05$) в 3 группе относительно уровня МСМ в 1 группе у лиц, умерших от хронической коронарной сердечной недостаточности, в возрасте от 18 до 35 лет.

При исследовании изменения уровня МСМ в трех возрастных группах при ИБС (рис. 15) мы наблюдали повышение уровня показателя в 4,4 раза ($p < 0,01$) в 1 исследуемой группе, в 5,2 раза ($p < 0,01$) во 2 исследуемой группе и в 5,8 раза ($p < 0,01$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня МСМ в 1,2 раза ($p < 0,05$) во 2 группе и в 1,3 раза ($p < 0,01$) в 3 группе относительно уровня МСМ в 1 группе у лиц, умерших от ишемической болезни, в возрасте от 18 до 35 лет.

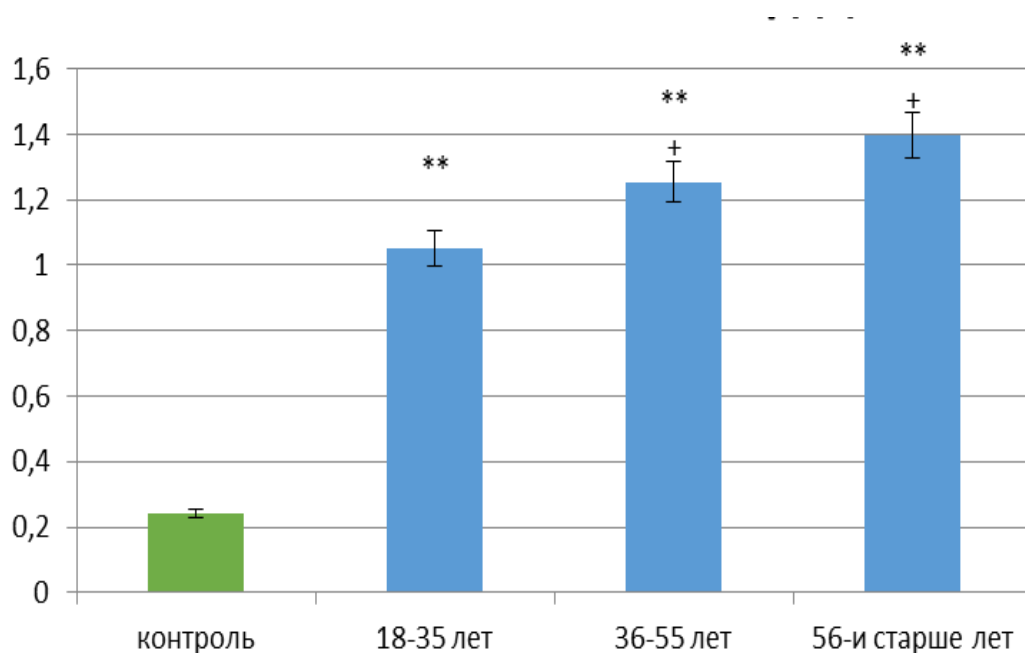


Рис. 15. Уровень МСМ у лиц, умерших от ишемической болезни сердца (усл. ед., $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня МСМ в 1 группе

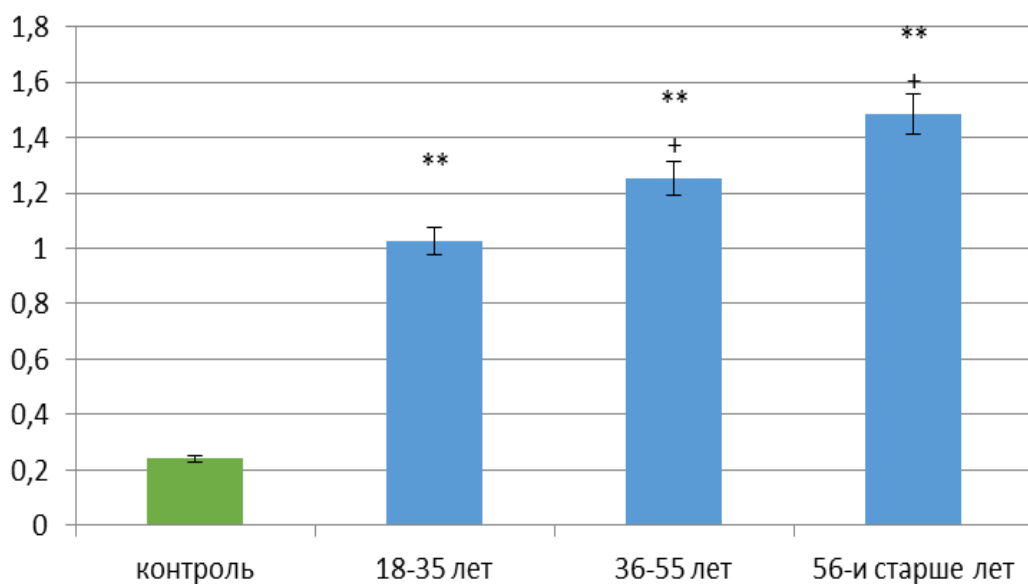


Рис. 16. Уровень МСМ у лиц, умерших от инфаркта миокарда (усл. ед., $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня МСМ в 1 группе

При исследовании изменения уровня МСМ в трех возрастных группах при ИМ (рис. 16) мы наблюдали повышение уровня показателя в 4,3 раза ($p < 0,01$) в 1 исследуемой группе, в 5,2 раза ($p < 0,01$) во 2 исследуемой группе и в 6,2 раза ($p < 0,01$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня МСМ в 1,2 раза ($p < 0,05$) во 2 группе и в 1,4 раза ($p < 0,05$) в 3 группе относительно уровня МСМ в 1 группе у лиц, умерших от инфаркта миокарда, в возрасте от 18 до 35 лет.

Исходя из полученных данных, мы можем сделать вывод, что при сердечно-сосудистых патологиях активируются процессы свободнорадикального окисления и нарушения целостности мембран клеток, что приводит к накоплению токсических веществ, которые относят к эндотоксинам. Перекисное повреждение белковых веществ приводит к их деградации и образованию токсических фрагментов, в том числе, молекул средней массы, о чем свидетельствует повышение их уровня.

3.5 Уровень общего белка при сердечно-сосудистых заболеваниях

В своей работе мы исследовали изменение уровня общего белка в трупной крови у лиц, умерших от сердечно-сосудистых заболеваниях. Белок является важнейшим элементом нашего организма и служит основным материалом для построения клеток и плазмы. На его долю приходится около 85 % состава всех тканей и органов человека. Белок представлен множеством его подвидов. Они могут состоять из одних аминокислот или же содержать в себе протеины различной молекулярной массы в сочетании с продуктами метаболизма или синтеза. Основную часть белков синтезирует печень, которая играет роль главного регулятора белкового обмена. Показателем полноценного обмена всех видов белковых молекул и их фракций в организме человека является уровень общего

белка. Он определяется количеством белка в сыворотке или в плазме крови. Другими словами, общий белок — это суммарная концентрация его компонентов: альбумина, фибриногена и глобулинов.

В ходе выполнения работы нами были получены результаты, отображающие уровень общего белка у лиц разных возрастных групп, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (таблица 5).

Таблица 5.

Уровень общего белка у лиц, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (г/л, $M \pm m$, $n = 50-60$)

№	Сердечно-сосудистая патология	Нормальные значения показателя	Возрастные группы		
			18-35 лет	36-55 лет	56 и старше лет
1	Острая коронарная сердечная недостаточность	75,000±10,000	72,433±1,757	65,365±1,634	60,224±1,368
2	Хроническая коронарная сердечная недостаточность	75,000±10,000	74,154±1,671	67,750±1,054	64,059±2,773
3	Ишемическая болезнь сердца	75,000±10,000	73,421±1,014	66,358±1,053	61,652±1,256
4	Инфаркт миокарда	75,000±10,000	74,470±1,217	68,353±1, 580	62,674±1,377

Анализируя данные таблицы 5, мы видим, что в 1 возрастной группе при всех заболеваниях мы наблюдаем результаты, находящиеся в пределах нормы для этого показателя, а во 2 и 3 возрастных группах происходит понижение показателя при острой коронарной сердечной недостаточности, хронической коронарной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и при инфаркте миокарда более чем в 1,1 раза по сравнению с нормальными значениями этого показателя по данным методики, с помощью которой определяли уровень общего белка.

При сравнении уровня общего белка в трех возрастных группах для каждого исследуемого заболевания в отдельности мы наблюдали следующие результаты (рисунок 17-20).

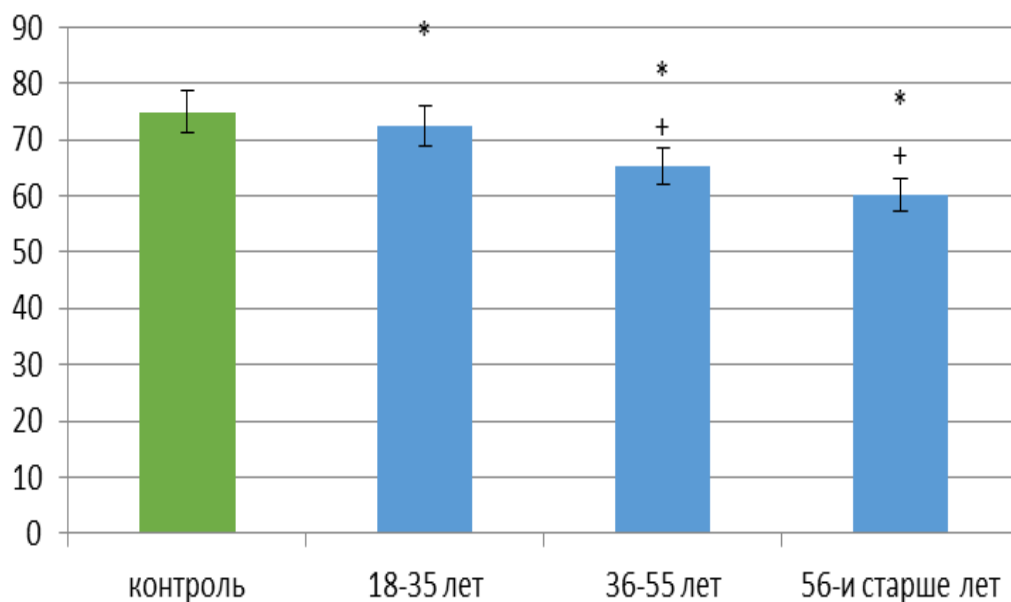


Рис. 17. Уровень общего белка у лиц, умерших от острой коронарной сердечной недостаточности (г/л, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня общего белка в 1 группе.

При исследовании изменения уровня общего белка в трех возрастных группах при ОСН (рис. 17) мы наблюдали понижение уровня показателя в 1,1 раза ($p < 0,05$) во 2 исследуемой группе и в 1,2 раза ($p < 0,05$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали понижение уровня общего белка в 1,1 раза ($p < 0,05$) во 2 группе и в 1,2 раза ($p < 0,05$) в 3 группе относительно уровня общего белка в 1 группе у лиц, умерших от острой коронарной сердечной недостаточности, в возрасте от 18 до 35 лет.

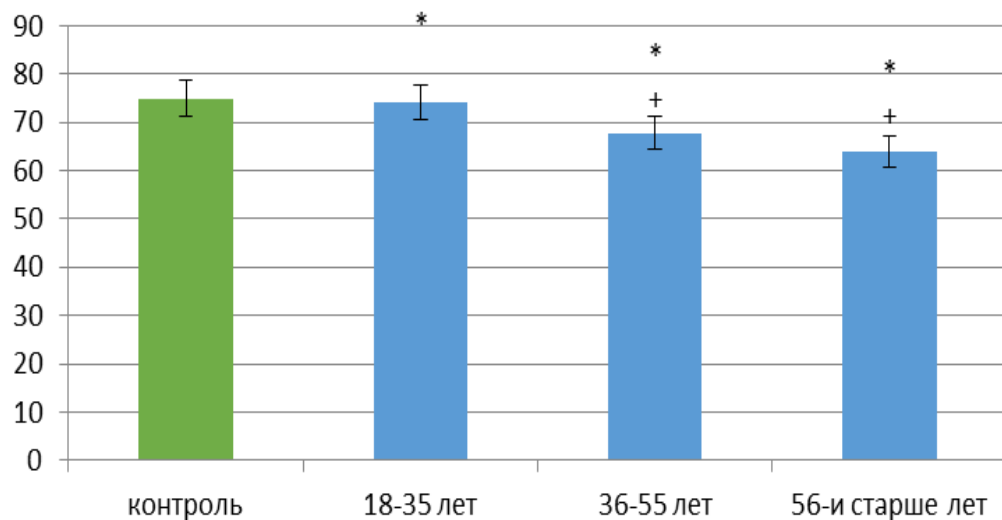


*Рис. 18. Уровень общего белка у лиц, умерших от хронической коронарной сердечной недостаточности (г/л, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня общего белка в 1 группе.*

При исследовании изменения уровня общего белка в трех возрастных группах при ХСН (рис. 18) мы наблюдали понижение уровня показателя в 1,1 раза ($p < 0,05$) во 2 исследуемой группе и в 1,2 раза ($p < 0,05$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали понижение уровня общего белка в 1,1 раза ($p < 0,05$) во 2 группе и в 1,2 раза ($p < 0,05$) в 3 группе относительно уровня общего белка в 1 группе у лиц, умерших от хронической коронарной сердечной недостаточности, в возрасте от 18 до 35 лет.

При исследовании изменения уровня общего белка в трех возрастных группах при ИБС (рис. 19) мы наблюдали понижение уровня показателя в 1,1 раза ($p < 0,05$) во 2 исследуемой группе и в 1,2 раза ($p < 0,05$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали понижение уровня общего белка в 1,1 раза ($p < 0,05$) во 2 группе и в 1,2 раза ($p < 0,05$) в 3 группе относительно уровня общего белка в 1 группе у лиц, умерших от ишемической болезни сердца, в возрасте от 18 до 35 лет.

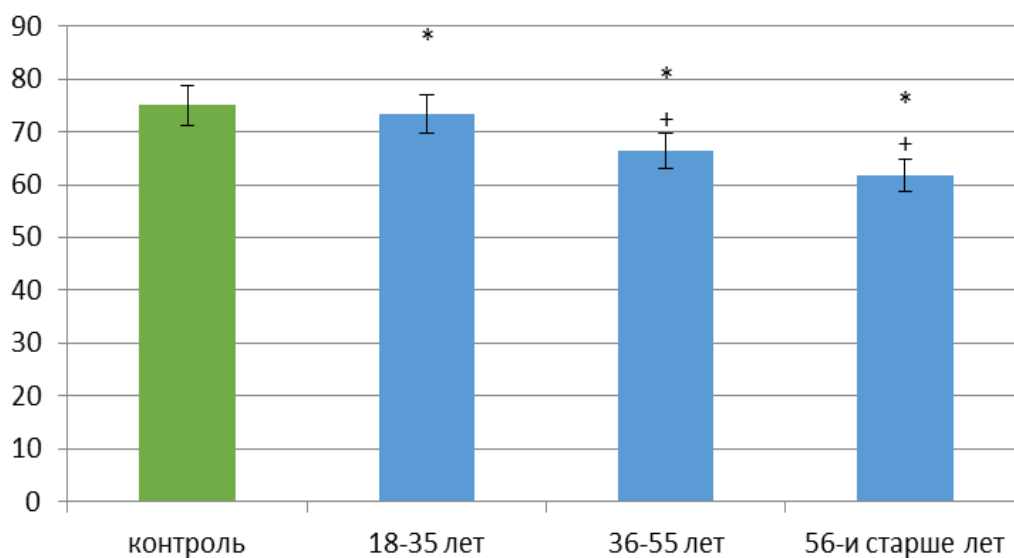


*Рис. 19. Уровень общего белка у лиц, умерших от ишемической болезни сердца (г/л, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня общего белка в 1 группе.*

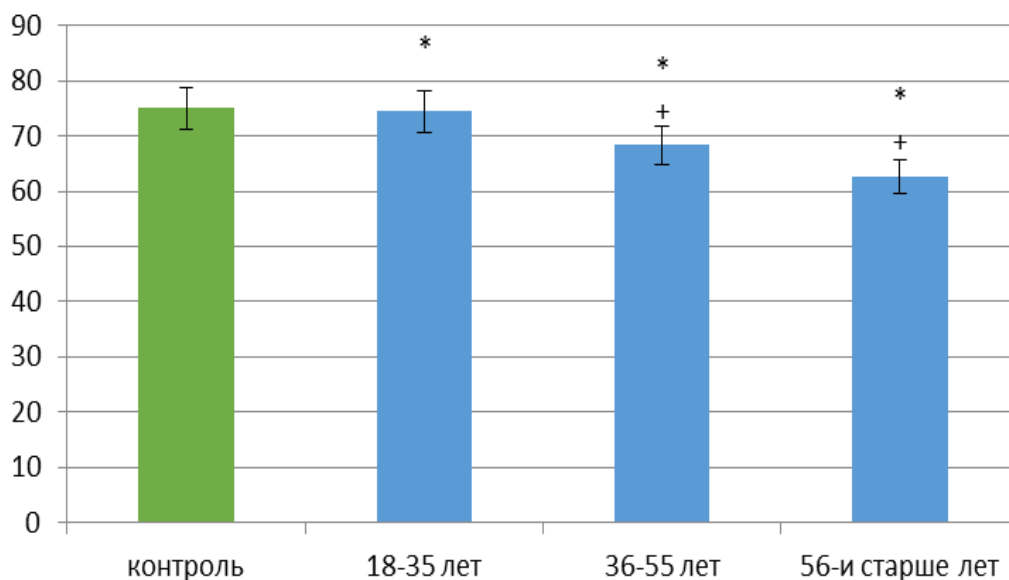


*Рис.20. Уровень общего белка у лиц, умерших от инфаркта миокарда (г/л, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня общего белка в 1 группе.*

При исследовании изменения уровня общего белка в трех возрастных группах при ИМ (рис. 20) мы наблюдали понижение уровня показателя в 1,1 раза ($p < 0,05$) во 2 исследуемой группе и в 1,2 раза ($p < 0,05$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали понижение уровня общего белка в 1,1 раза ($p < 0,05$) во 2 группе и в 1,2 раза ($p < 0,05$) в 3 группе относительно уровня общего белка в 1 группе у лиц, умерших от инфаркта миокарда, в возрасте от 18 до 35 лет.

Исходя из полученных данных, мы можем сделать вывод, что при сердечно-сосудистых заболеваниях следствием гипоксии является целая цепь патологических событий нарушения сопряжения метаболизма белков, углеводов, липидов. Среди этих процессов центральное место занимает нарушение обмена белков, поскольку белок обеспечивает онкотическую, транспортную, осмотическую, эстеразную, эндопептидазную функции, а также регуляцию активности ферментных систем. Снижение общего уровня белка до 65 г/л считают неблагоприятным прогностическим признаком, что свидетельствует об эндогенной интоксикации [17].

Таким образом, мы можем сделать вывод, что при сердечно-сосудистых заболеваниях происходит изменение показателей маркеров эндогенной интоксикации, в частности, понижение уровня общего белка, что свидетельствует о плазматической детоксикации.

3.6 Уровень альбумина при сердечно-сосудистых заболеваниях

В своей работе мы исследовали изменение уровня альбумина в трупной крови у лиц, умерших от сердечно-сосудистых заболеваниях. Альбумины - одна из основных белковых фракций крови. Концентрация альбумина в плазме и сыворотке выше, чем концентрация других белков. Альбумин вносит основной вклад во внутрисосудистое коллоидно-осмотическое давление.

В ходе выполнения работы нами были получены результаты, отображающие уровень альбумина у лиц разных возрастных групп, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (таблица 6).

Таблица 6.

Уровень альбумина у лиц, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний (г/л, $M \pm m$, $n = 50-60$)

№	Сердечно-сосудистая патология	Нормальные значения показателя	Возрастные группы		
			18-35 лет	36-55 лет	56 и старше лет
1	Острая коронарная сердечная недостаточность	42,500±2,500	44,237±1,087	48,726±1,974	52,826±1,061
2	Хроническая коронарная сердечная недостаточность	42,500±2,500	41,228±1,155	48,254±2,176	53,823±1,407
3	Ишемическая болезнь сердца	42,500±2,500	42,831±1,120	47,161±1,001	52,739±1,203
4	Инфаркт миокарда	42,500±2,500	43,562±1,256	48,652±1,952	54,565±1,169

Анализируя данные таблицы 6, мы видим, что в 1 возрастной группе при всех заболеваниях мы наблюдаем результаты, находящиеся в пределах нормы для этого показателя, а во 2 и 3 возрастных группах происходит повышение показателя при острой коронарной сердечной недостаточности, хронической коронарной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и при инфаркте миокарда более чем в 1,1 раза по сравнению с нормальными значениями этого показателя по данным методики, с помощью которой определяли уровень альбумина.

При сравнении уровня альбумина в трех возрастных группах для каждого исследуемого заболевания в отдельности мы наблюдали следующие результаты (рисунок 21-24):

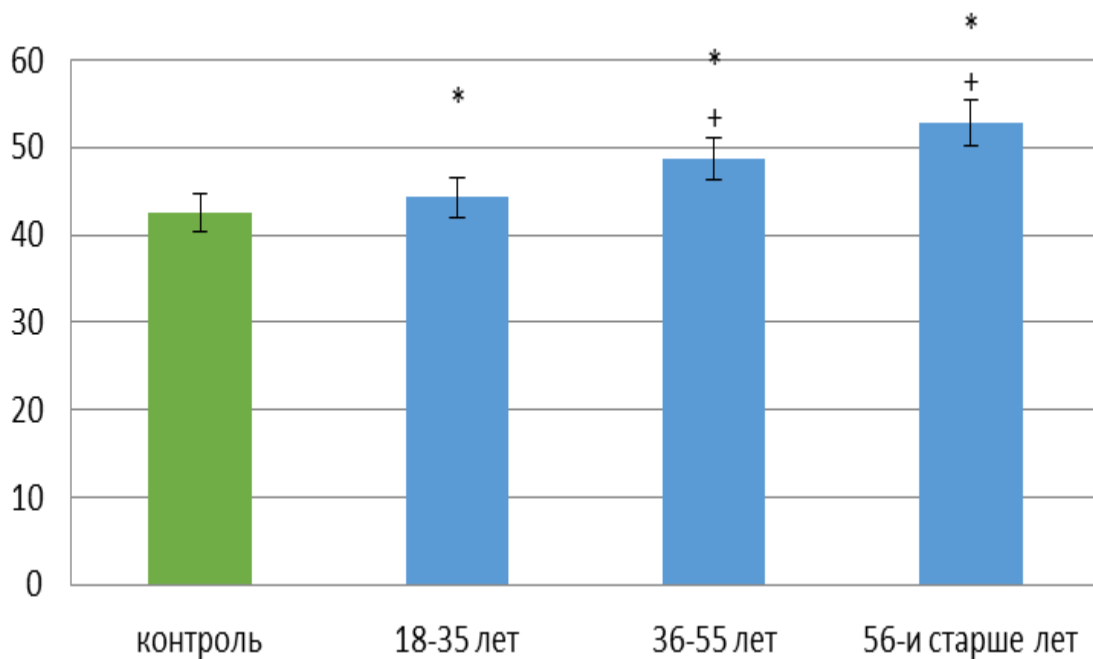


Рис. 21. Уровень альбумина у лиц, умерших от острой коронарной сердечной недостаточности (г/л, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня альбумина в 1 группе.

При исследовании изменения уровня альбумина в трех возрастных группах при ОСН (рис. 21) мы наблюдали повышение уровня показателя в 1,2 раза ($p < 0,05$) во 2 исследуемой группе и в 1,3 раза ($p < 0,05$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня альбумина в 1,1 раза ($p < 0,05$) во 2 группе и в 1,2 раза ($p < 0,05$) в 3 группе относительно уровня альбумина в 1 группе у лиц, умерших от острой коронарной сердечной недостаточности, в возрасте от 18 до 35 лет.

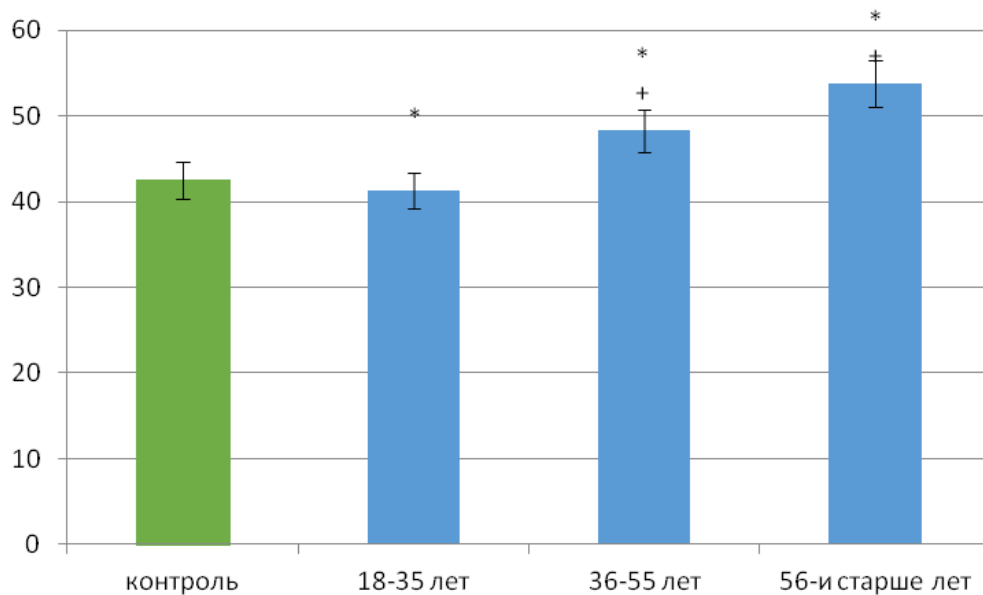


*Рис.22. Уровень альбумина у лиц, умерших от хронической коронарной сердечной недостаточности (г/л, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня альбумина в 1 группе.*

При исследовании изменения уровня альбумина в трех возрастных группах при ХСН (рис. 22) мы наблюдали повышение уровня показателя в 1,1 раза ($p < 0,05$) во 2 исследуемой группе и в 1,3 раза ($p < 0,05$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня альбумина в 1,2 раза ($p < 0,05$) во 2 группе и в 1,3 раза ($p < 0,05$) в 3 группе относительно уровня альбумина в 1 группе у лиц, умерших от хронической коронарной сердечной недостаточности, в возрасте от 18 до 35 лет.

При исследовании изменения уровня альбумина в трех возрастных группах при ИБС (рис. 23) мы наблюдали повышение уровня показателя в 1,1 раза ($p < 0,05$) во 2 исследуемой группе и в 1,2 раза ($p < 0,05$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня альбумина в 1,1 раза ($p < 0,05$) во 2 группе и в 1,2 раза ($p < 0,05$) в 3 группе относительно уровня альбумина в 1 группе у лиц, умерших от ишемической болезни сердца, в возрасте от 18 до 35 лет.

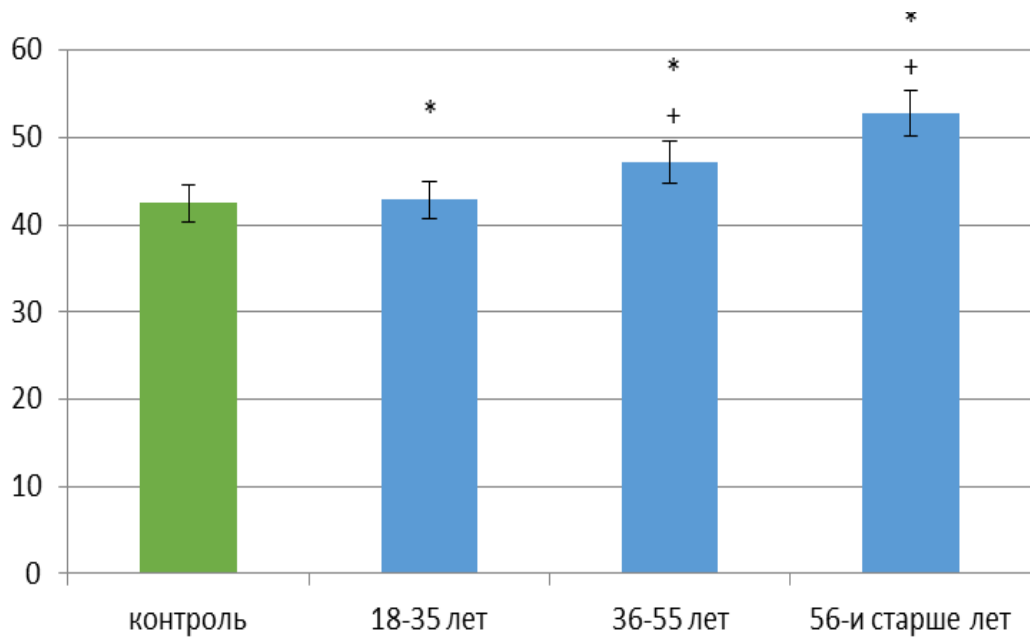


Рис. 23. Уровень альбумина у лиц, умерших от ишемической болезни сердца (г/л, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня альбумина в 1 группе.

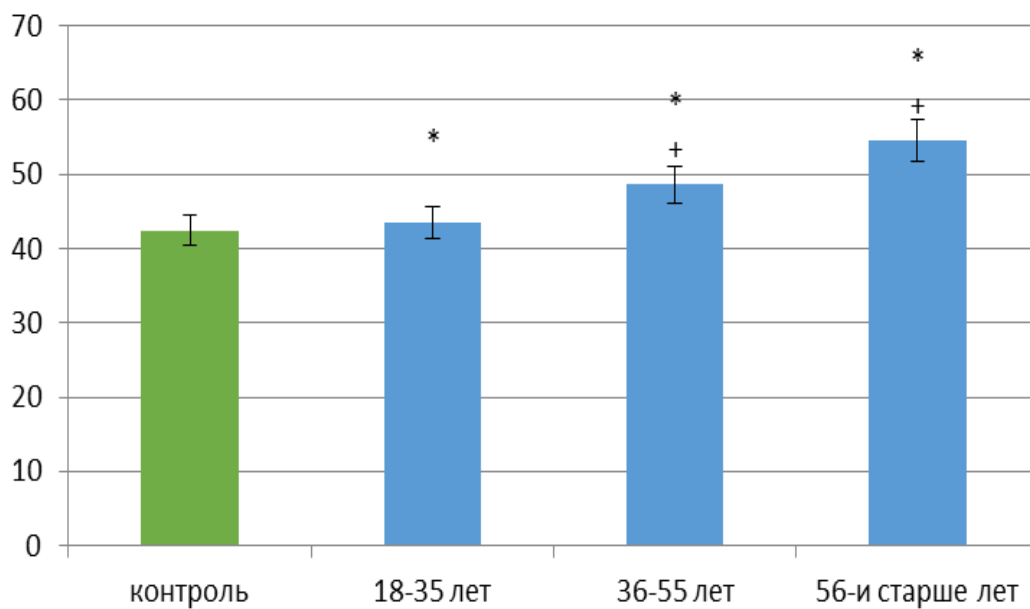


Рис. 24. Уровень альбумина у лиц, умерших от инфаркта миокарда (г/л, $M \pm m$, $n = 50-60$). * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно контроля; + - $p < 0,05$, ++ - $p < 0,01$, +++ - $p < 0,001$ относительно уровня альбумина в 1 группе.

При исследовании изменения уровня альбумина в трех возрастных группах при ИМ (рис. 24) мы наблюдали повышение уровня показателя в 1,1 раза ($p<0,05$) во 2 исследуемой группе и в 1,3 раза ($p<0,05$) в 3 исследуемой группе относительно контроля; так же наблюдали повышение уровня альбумина в 1,1 раза ($p<0,05$) во 2 группе и в 1,2 раза ($p<0,05$) в 3 группе относительно уровня альбумина в 1 группе у лиц, умерших от инфаркта миокарда, в возрасте от 18 до 35 лет.

Альбумин является молекулой-переносчиком биологически важных веществ [50]. В связи с этим альбумин, выступая детоксикантом, является регулятором гомеостаза на стадии транспорта биологически активных низко- и среднемолекулярных субстанций кровью. Он транспортирует эндогенные физиологически активные вещества (гормоны, витамины, жирные кислоты, билирубин, лекарственные препараты и др), а также эндогенные соединения патогенного характера (эндотоксины). К последним можно отнести циркулирующие иммунные комплексы, молекулы средней массы, продукты перекисного окисления, яды. Поэтому концентрацию плазматического альбумина можно рассматривать как важный маркер эндогенной интоксикации

Таким образом, мы можем сделать вывод, что при сердечно-сосудистых заболеваниях уменьшение концентрации общего белка за счет увеличения альбуминовой фракции является отражением использования альбумина, как важнейшего фактора плазматической детоксикации, связывания и удаления токсинов.

3.7 Заключение

В судебно-медицинской практике важное значение имеет дифференциальная диагностика смерти от сердечно-сосудистых заболеваниях. Одним из основных маркеров ССЗ является уровень миоглобина.

Нами было исследовано изменение уровня миоглобина в трупной крови у лиц, умерших от сердечно-сосудистых заболеваниях в 3х возрастных группах относительно контрольных значений. В ходе исследования было показано, что уровень миоглобина достоверно увеличивается при ССЗ во всех возрастных группах, что указывает на процесс нарушения целостности мембран клеток и выхода миоглобина из клетки в кровоток, что, вероятно, приводит к инициации эндогенной интоксикации организма.

Для подтверждения этого нами так же было исследовано изменение уровня маркеров эндогенной интоксикации таких как: мочевины, креатинина, МСМ, общий белок и альбумины.

При исследовании изменения уровня мочевины и креатинина нами было выявлено достоверное повышение этих показателей по сравнению с контрольными значениями, что может свидетельствовать о наличии серьезных повреждениях почек. Поражение почек может быть вызвано низким притоком крови к ним, что возникает в связи с нарушениями правильной работы сердечно-сосудистой системы.

В ходе исследования изменения уровня МСМ нами так же было выявлено достоверное повышение этого показателя по сравнению с контрольными значениями в трупной крови при ССЗ во всех возрастных группах, что говорит о возможной интоксикации организма. Существенная особенность МСМ заключается в их высокой биологической активности. Молекулы средней массы обладают нейротоксической активностью, угнетают процессы биосинтеза белка, способны подавлять активность ряда

ферментов, разобщать процессы окисления и фосфорилирования, оказывать токсическое действие на организм.

Согласно результатам исследования, уровень общего белка при ССЗ понижается, а уровень альбуминной фракции при ССЗ в трупной крови увеличивается только во 2 и 3 возрастных группах, когда уровень этих показателей в 1 возрастной группе варьирует в пределах нормы по сравнению с контрольными значениями. Это свидетельствует о том, что альбумин, являющийся молекулой-переносчиком биологически важных веществ, выступает детоксикантом. Таким образом, уменьшение концентрации общего белка за счет увеличения альбуминовой фракции говорит об использовании альбумина для связывания и удаления токсинов.

Показатели всех исследуемых маркеров у лиц, относящихся к 1 возрастной группе (18-35 лет), которые находятся на стадии максимального развития и стабилизации функциональной активности всех органов, находятся либо в пределах нормы, либо, с другой стороны, повышены относительно контрольных значений, но ниже значений этих показателей во 2 и 3 группах, которые находятся на грани стадии появления или развития атрофии, инволюции нейрогуморальной и сердечно-сосудистой систем.

Таким образом, мы можем предположить, что при сердечно-сосудистой патологии усиливается токсическое действие на организм эндотоксинов, выходящих из поврежденных клеток в кровоток, т.е. вероятно, что наличие токсина в организме усугубляет имеющиеся патологии, приводящие к скоропостижной смерти.

Полученные результаты требуют более детальных исследований. Данные, выявленные в ходе исследования, представляют интерес для понимания процесса, происходящего в организме при ССЗ, и могут быть использованы в профилактике и диагностике ССЗ.

ВЫВОДЫ

1. Исследование изменения уровня миоглобина показало, что при нарушении целостности мембран клеток сердечной мышцы при сердечно-сосудистых заболеваниях молекулы миоглобина выступают, по-видимому, в роли эндогенного токсина - инициатора воспаления при атеросклерозе.

2. Установлен индивидуально фазный характер изменений маркеров эндогенной интоксикации при ССЗ. Концентрация всех исследуемых нами тестов, кроме общего белка, увеличивается в несколько раз относительно контрольных величин. Концентрация же общего белка в сыворотке трупной крови, наоборот, уменьшается за счет увеличения альбуминовой фракции – детоксиканта - относительно контрольных значений, что свидетельствует об эндогенной интоксикации организма при ССЗ.

3. При сердечно-сосудистой патологии усиливается токсическое действие на организм эндотоксинов, выходящих из поврежденных клеток в кровотоки, что усугубляет в организме человека имеющиеся заболевания, приводящие к скоропостижной смерти. Исследуемые нами биохимические тесты можно использовать в диагностике ССЗ как маркерные параметры эндогенной интоксикации при оценке тяжести заболевания, что необходимо для своевременного выявления пациентов с высокой вероятностью развития летальных исходов от ССЗ и как можно более раннего и агрессивного их лечения.

Список литературы

1. Аркамов, В.А. Патофизиологические аспекты эндогенной интоксикации / В.А. Аркамов, И.М. Межирова, З. А. Ткачук // Анестезиология и реаниматология. - 1990. - №5. - С. 28-32.
2. Ахмедов, Д.Р. Клинико-патогенетическое значение антиоксидантной системы при инфекционных заболеваниях / Д.Р. Ахмедов // Иммунология. – 1994. - №2. – С. 25-27.
3. Биохимические методы исследования в клинике: учеб. пособие для вузов / А.А. Покровский. - М.: Медицина, 1999. - 651 с.
4. Биохимический диагноз: учеб. пособие в 2 ч. / Е.А. Бородин. - Благовещенск, 1989. - 142 с.
5. Благосклонная, Я. В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / Я. В. Благосклонная, Е. В. Шляхто, Е. И. Красильникова // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 67–71.
6. Бунин, К.В. Основы патогенетической иммунологии инфекционных болезней / К.В. Бунин // Клиническая медицина. - 2000. - №3. - С.9-13.
7. Бутрова, С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // Клиническая медицина. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 56–61.
8. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы в клетке / Ю.А. Владимиров // Природа. - 1997. - №4. - С. 47-54
9. Владыка, А.С. Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии / А.С. Владыка, Э.Р. Левицкий, Л.П. Поддубная // Анестезиология и реаниматология. – 2010. - №1. – С. 37-41.
10. Владыка, А.С. Диагностическое значение уровня МСМ в крови при оценке тяжести эндотоксинемии /А.С. Владыка, И.А. Беляков // Вестник хирургии. – 1999. – №8. – С. 126-129.

11. Габченко, А.К. Некоторые особенности возрастной, половой, типологической анатомии венечных артерий в пре- и постнатальном онтогенезе / А.К. Габченко // Морфология. - 2004. - №4. - С. 32-38.
12. Гасилин, В.С. Ишемическая болезнь сердца / В.С. Гасилин, Б.А. Сидеронко. - М.: Медицина, 1987.- 240 с.
13. Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья. – ВОЗ, 2010.- 60 с.
14. Гогин, Е.Е. Диагностика и лечение внутренних болезней Т.1 / Е.Е. Гогин, Ф. И. Комаров, В. А. Насанова. - М.: Медицина, 2003.- 559 с.
15. Данилова, Л.А. Анализы крови и мочи / Л.А. Данилова. - СПб.: Салит-Медкнига, 2003. -128 с.
16. Ершов, Ю.А. Основы молекулярной диагностики / Ю.А. Ершов. - М.: Издательство МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2014.- 400 с.
17. Зильбер, А.П. Медицина критических состояний: общие проблемы / А.П. Зильбер. - Петрозаводск: ПТУ, 1995.- 360 с.
18. Информационный бюллетень ВОЗ, 2016.- № 310.- 11 с.
19. Кинле, А.Ф. Лактатдегидрогеназа и ее изоферменты в дифференциальной диагностике скоропостижной смерти от ишемической болезни сердца и острого отравления алкоголем: дис. к.м.н. / А.Ф. Кинле. - М.:2-й МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова, 1981.- 252 с.
20. Киреев, С.С. Определение тяжести эндотоксикоза при критических состояниях организма / С.С. Киреев, Т.А. Багмут, М.Ю. Курочкин // Педиатрия. – 1990. - №6. – С.107-109.
21. Клиническая биохимия / В. А. Ткачук. - М.: ГЭОТАР - МЕД, 2002. - 358 с.
22. Клиническая биохимия / В.А. Ткачук. - М.: ГЭОТАР - МЕД, 2004. - 512 с.
23. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования: учебное пособие / И.А. Зупанец. - Харьков, 2005. - 200 с.

24. Клиническая лабораторная диагностика: Справочник для врачей / В.В. Медведев, Ю.З. Волчек, А.И. Карпищенко. - СПб.: Гиппократ, 2005. - 208 с.
25. Козловская, Л.В. Учебное пособие по клиническим лабораторным методам исследования (с элементами программирования) / Л.В. Козловская, М.А. Мартынова. - М.: Медицина, 1995.- 352 с.
26. Козловская, Л.В. Учебное пособие по клиническим лабораторным методам исследования / Л.В. Козловская, А.Ю. Николаев. - М.: Медицина, 2005.- 288 с.
27. Колб, В.Г. Справочник по клинической химии, . – 1-е изд./ В.Г. Колб, В.С. Камышников. - Минск, 2000. - 234 с.
28. Колб, В.Г. Справочник по клинической химии, 2-е изд., перераб. и доп. /// В.Г. Колб, В.С. Камышников. - Минск, 2002. - 366 с.
29. Комаров, Ф.И. Биохимические исследования в клинике / Ф.И. Комаров, Б.Ф. Коровкин, В.В. Меньшиков. - СПб.: Нева, 1997. - 407 с.
30. Комаров, Ф.И. Биохимические исследования в клинике, 2-е изд., перераб. и доп. / Ф.И. Комаров, Б.Ф. Коровкин, В.В. Меньшиков. - М.:АПП «Джангар», 2001. - 216 с.
31. Кузнецов, Н.Н. Синдром эндогенной интоксикации при критических состояниях организма, новые диагностические и прогностические возможности / Н.Н. Кузнецов, Е.В. Девайкин, В.М. Егоров //Анестезиология и реаниматология. - 1996. - №6. - С. 21-27.
32. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / под ред. В.В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1997. - 368 с.
33. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. - М.: Высш. шк., 1990. - 352 с.
34. Лейдерман, И.Н. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы / И.Н. Лейдерман // Вест. интенсив. терапии. — 1999. — №2. – С. 35-41

35. Малов, В.А. Медико-биологические аспекты проблемы интоксикации в инфекционной патологии / В.А. Малов, С.Г. Пак // Терапевтический архив. - №1. - 2002. - С. 7-12.
36. Марри, Р. Биохимия человека: пер. с англ. / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. - М.: Мир, 1993. - Т. 1. - 384 с; Т. 2. - 415 с.
37. Маршалл, В.Дж. Клиническая биохимия: пер. с англ. / В. Дж. Маршалл. - СПб.: БИНОМ, 2000. - 368 с.
38. Миронов, П.И. Молекулярные аспекты системного воспалительного ответа / П.И. Миронов, В.Ф. Альес // Новости науки и интенсив. терапии. Анестезиология. — 2000. — №4. — С. 10–16.
39. Молчанова, Л.В. Молекулярные аспекты полиорганной недостаточности: молекулы адгезии / Л.В. Молчанова, В.В. Мороз // Реаниматология и анестезиология. — 1999. — №2. — С. 10–16.
40. Морозов, Ю.Е. Судебно-медицинские критерии для установления острой формы ишемической болезни сердца в случаях скоропостижной смерти (комплексное биохимическое исследование активности ферментов в стенках венечных артерий, миокарде и плазме крови): автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. / Ю.Е. Морозов. - М., 1978. - 20 с.
41. Наточин, Ю.В. Биохимия крови и диагностика / Ю.В. Наточин, В.И. Немцов, В.Л. Эмануэль. - СПб.: Клиническая больница РАН, 2003. - 149 с.
42. Николайчик, В.В. Средние молекулы - образование и способы определения / В.В. Николайчик, В.В. Кировский // Лабораторное дело. — 1999. - №8. — С. 31-33.
43. Петровский, Б.В. Большая медицинская энциклопедия Т. 18 / Б.В. Петровский.- М.: Советская энциклопедия, 1982. - 528 с.
44. Покровский, В. И. Домашняя медицинская энциклопедия / В.И. Покровский. - М.: Медицина, 1993. — 496 с.
45. Покровский, В. И. Малая медицинская энциклопедия Т.5 / В.И. Покровский. - М.: Медицина, 1996.- 591 с.

46. Покровский, В.И. Острые кишечные инфекции / В.И. Покровский // Советская медицина. - 1999. - №5. – С. 6-13.
47. Принципы посмертной диагностики острых отравлений: пособие для врачей / Р.В. Бабаханян, Л.В. Петров; под ред. Г.Б. Ковальковского. – Спб.: Нева, 2002. – №47. - 57 с.
48. Руда, М. Я. Инфаркт миокарда / М.Я. Руда, А.П. Зыско. – М.: Медицина, 1991. – 287 с.
49. Саенко, В.Ф. Сепсис и полиорганная недостаточность / В.Ф. Саенко, В.И. Десятерик, Т.А. Перцева, В.В. Шаповалюк. — Кривой Рог: Минерал, 2005. — 466 с.
50. Титов, В.Н. Альбумин , транспорт насыщенных жирных кислот и метаболический стресс-синдром / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. - 1999. - № 4. - С. 3-8.
51. Фетисова, Т.В. Биохимия инфаркта миокарда / Т.В. Фетисова, Р.А. Фролькис. - М.: Здоровье, 1989. - 168 с.
52. Хромова, А.М. Постмортальная дифференциальная диагностика ишемической болезни сердца, алкогольной кардиомиопатии и острого отравления алкоголем (для целей судебно-медицинской практики): автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук / А.М.Хромова. - Казань, 1997. – 18 с.
53. Цыганенко, А.Я. Клиническая биохимия: учебное пособие для студентов медицинских вузов / А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, И.В. Завгородний. - М.: Триада-Х, 2002. - 504 с.
54. Чиркин, А. А. Диагностический справочник терапевта / А.А. Чиркин, А.Н. Околоков, И.И. Гончарик.- Минск: Беларусь, 1993. – 688с.
55. Шано, В.П. Варианты лечения критических состояний с учетом патогенеза SIRS-синдрома системного воспалительного ответа / В.П. Шано, Ф.И. Гюльмамедов, А.Н. Нестеренко //Анестезиология и реаниматология. - 1997. - №6. - С. 48-52

56. Шано, В.П. Синдром эндогенной интоксикации / В.П. Шано, Е.А. Кучер // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2011. - № 1(25). – С. 17-25.
57. Энциклопедия клинических лабораторных тестов: пер. с англ / под ред. В.В. Меньшикова. - М.: Лабинформ, 2007. - 960 с
58. Aintablian, A. Correlation of heart size with clinical and hemodynamic findings in patients with coronary artery disease / A. Aintablian, R. Hamby, G. Garsman // Amer. Heart. J. – 1996. - Vol. 91. - P. 21-27
59. Bannet, E.V. Peptides of the “middle molecules” group / E.V. Bannet, D. Chia, C. Restivo et al. // Analyt. Biochem. – 2004. – Vol. 86. – P. 271-278.
60. Bobak, M. Epidemiology of cardiovascular diseases/ M. Bobak, M. Marmot / European Health Policy Conference: Opportunities for the future. — Copenhagen, 1994. — Vol. 5. — P. 8-15.
61. Cobbe, S. Continuous coronary sinus and arterial monitoring during pacing-induced ischemia in coronary artery disease / S.Cobbe, P.Pool-Wilson // Brit. heart. J. – 2002. - Vol. 41, № 4. – P. 369 — 374.
62. Cook, R. Multiple organ dysfunction. Baseline and components scores / R. Cook, D.J. Cook, J. Tilley et al. // Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 29, №12. — P. 2046–2050.
63. Godin, D. Membrane alterations in acute myocardial ischemia / D. Godin, J. Tuckek, M. Moore // Canad. J. Biochem. – 2000. - Vol. 58, № 10. – P. 777 — 786.
64. Hetfant, R. Coronary atherosclerosis, coronary collaterals and their relation to cardiac function / R. Hetfant, H. Kemp, R. Gorlin // Amer. Intern. Med. – 2000. - Vol. 73, № 2. – P.189 — 195.
65. Jahangir, A. Aging and cardioprotection / A. Jahangir, S. Sagar, A. Terzic // J. Appl. Physiol. – 2007. – Vol. 103. – P. 2120—2128.
66. Jones, S. The nature of the coronary problem / S. Jones // Brit. Heart. J. – 2001. - Vol. 32, № 5. – P. 563 — 591.

67. Kagan, A. The Framingham Study: a perspective study of coronary heart disease / A. Kagan // A Federation Proceedings. - 2002. - Vol. 21. – P.52–57.
68. Kourie, J.I. Interaction of reactive oxygen species with ion transport mechanisms / J.I. Kourie // Amer. J. Physiol. - 1998. - Vol. 275, №1. - P. 1-24
69. Moller, P. Adduct formation, mutagenesis and nucleotide excision repair of DNA damage produced by reactive oxygen species and lipid peroxidation product / P. Moller, H. Wallin // Mutat. Res. - 2008. - Vol. 410, №3. - P. 271-290.
70. Needham, W.P. Liver damage from narcotics / W.P. Needham, L. Shuster, G.C. Kanel et al. // Toxicol, appl. Pharmacol. - 2001. - Vol.58, №2. - P. 157-170.
71. Perichon, R. The role of peroxisomes / R. Perichon, J. M. Bourre, J.F. Kelly et al. // Cell. Moll. Life. Sci. - 2008. - Vol. 54, №7. - P. 641-652.
72. Plutzky, J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary / J. Plutzky // Amer. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 88. – P. 10–15.
73. Sabiston, D. The coronary circulation / D. Sabiston // Johns Hopk. med. J. – 1994. - Vol. 134, № 6. – P. 314 — 329.
74. Schimuzu, T. A method for the detection of Medium – sized molecules / T. Schimuzu, R. Kondo //Anch. Biochem. – 2001. – Vol. 206. – P. 271-276.
75. Splansky, G.L. The third generation cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: Design, Recruitment, and Initial Examination / G.L. Splansky // Am J Epidemiol. – 2007. – Vol. 165. – P.1328-1335.
76. Trubner, K. Causes of intoxicating drug fatalities and legal medicine findings / K. Trubner // Z. Arztl. Fortbild (Jena). - 1992. - Vol. 86, №14. - P. 717-721.
77. Uzbaya, I.T. Nitric oxide and substance dependence / I.T. Uzbaya, M.W. Oglesby //Neurosci. Biobehav. Rev. - 2001. - Vol. 25. - P. 43-52.

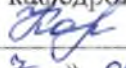
МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

ПЕНЗЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Факультет
физико-математических
и естественных наук

Кафедра
«Общая биология и биохимия»

Направление подготовки
06.04.01 Биология
Магистерская программа «Биохимия
и молекулярная биология»

Утверждаю:
Зав. кафедрой
 Г.А. Карпова
« 7 » октября 2016г.

Задание

По ВКР студента Матвеевой Елены Станиславовны

Тема работы «Биохимические маркеры интоксикации организма человека
при сердечнососудистой патологии»

Утверждена приказом по Университету от « 5 » декабря 2016г. № 1171/0

Срок сдачи студентом законченной работы « 22 » мая 2017г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН ВКР

№ п/п	Перечень подлежащих разработке вопросов:	Сроки выполнения этапов	Примечания
12.	Написание плана работы	октябрь 2016	Выполнено
13.	Обзор литературы. Написание 1 главы «Обзор литературы»	октябрь - декабрь 2016	Выполнено
14.	Набор материала исследования (Материал исследования был набран в ГБУЗ «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Пензенской области. В качестве образцов биологического материала была использована трупная кровь из бедренной вены, 10 мл.)	октябрь 2016	Выполнено
15.	Определение клинико-биохимических тестов (Клинико-биохимическими тестами, проводимыми в образцах биологического материала, были: —определение миоглобина в крови; —определение мочевины в крови; —определение креатинина в крови; —определение уровня молекул средней массы в крови; определение общего белка и альбумина в крови;)	октябрь 2016	Выполнено
16.	Написание «Введение»	январь 2017	Выполнено
17.	Написание 2 главы «Материалы и методы исследования»	февраль 2017	Выполнено
18.	Обработка результатов	1.03.17 — 14.03.17	Выполнено
19.	Написание 3 главы «Результаты исследования и их обсуждение»	15.03.17- 31.03.17	Выполнено
20.	Написание «Выводы»	апрель 2017	Выполнено
21.	Оформление ВКР	1.05.17- 22.05.17	Выполнено
22.	Подготовка к защите доклада	23.05.17- 5.06.17	Выполнено

Дата выдачи задания « 7 » октября 2016г.

Руководитель  Н.В. Безручко

Задание принял к исполнению 