

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ТКАНИ МИОКАРДА В СЛУЧАЯХ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ ОТ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

© Ольга Витальевна Соколова

Бюро судебно-медицинской экспертизы. 195067, Санкт-Петербург; Екатерининский пр., 10.

Контактная информация: Ольга Витальевна Соколова — д.м.н., доцент, врач патологоанатом, врач судебно-медицинский эксперт.
E-mail: last_hope@inbox.ru

Резюме: Проведено морфологическое исследование ткани миокарда с целью характеристики и оценки метаболических повреждений в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии. Возникновение метаболических повреждений в ткани миокарда в случаях алкогольной кардиомиопатии является ярким отражением токсического воздействия на сердечную мышцу этанола и его метаболитов. Токсическое повреждение основных структурных компонентов сосудов микроциркуляторного русла способствует нарушению транспорта электролитов и питательных веществ с развитием трофических нарушений и нарастающих явлений гипоксии, что в совокупности является причиной для возникновения дистрофических и некробиотических изменений в ткани миокарда. Выявленные в поляризованном свете контрактурные повреждения кардиомиоцитов, внутриклеточный миоцитоллиз и глыбчатый распад миофибрилл носили мозаичный характер и играли непосредственную роль в возникновении нарушений сердечного ритма. Иммуногистохимическое исследование экспрессии десмина может быть рекомендовано в качестве маркера ишемических и некробиотических изменений в кардиомиоцитах, развитие которых возможно на фоне субтоксических концентраций этанола в крови. Результатами проведенного морфометрического исследования паренхиматозного компонента ткани миокарда установлено, что относительная площадь паренхимы не находится в прямой зависимости от возраста и половой принадлежности умерших от алкогольной кардиомиопатии. В судебно-медицинской практике для диагностики алкогольной кардиомиопатии следует рекомендовать использовать совокупность морфологических методов, включающих в себя световую микроскопию, методы поляризационной микроскопии, а также иммуногистохимический метод исследования.

Ключевые слова: метаболические повреждения миокарда, десмин, алкогольная кардиомиопатия.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC AND EVALUATION OF METABOLIC DAMAGES OF MYOCARDIAL TISSUE IN CASES OF SUDDEN HEART DEATH FROM ALCOHOLIC CARDIOMYOPATHY

© Olga V. Sokolova

Forensic Medical Bureau. 195067, Saint-Petersburg; Ekaterininsky pr., 10.

Contact Information: Olga V. Sokolova — MD, associate professor, pathologist, forensic expert. E-mail: last_hope@inbox.ru

Abstract: A morphological study of myocardial tissue was carried out to characterize and evaluate metabolic lesions in cases of sudden cardiac death from alcoholic cardiomyopathy. The occurrence of metabolic damages in myocardial tissue in cases of alcoholic cardiomyopathy is a vivid reflection of the toxic effects on the cardiac muscle of ethanol and its metabolites. The toxic damage of the main structural components of the vessels of the microcirculatory bed contributes to the disruption of the transport of electrolytes and nutrients with the development of trophic disorders and the increasing phenomena of hypoxia, which together is the cause for the occurrence of dystrophic and necrobiotic changes in myocardial tissue. The contracture damages of cardiomyocytes, intracellular myocytolysis, and cationic decomposition of myofibrils were revealed in polarized light, they were mosaic in nature and played a direct role in the occurrence of cardiac rhythm disturbances. An immunohistochemical study

of desmin expression can be recommended as a marker of ischemic and necrobiotic changes in cardiomyocytes, the development of which is possible against a background of subtotal concentrations of ethanol the blood. The results of a morphometric study of the parenchymal component of myocardial tissue have established that the relative area of the parenchyma is not directly related to the age and sex of those who died from alcoholic cardiomyopathy. It is recommended to use a combination of morphological methods, including light microscopy, polarization microscopy methods and immunohistochemical method of investigation for the diagnosis of alcoholic cardiomyopathy in forensic practice.

Key words: Key words: metabolic myocardial damages, desmin expression, alcoholic cardiomyopathy.

Длительное токсическое воздействие этанола и его метаболитов приводит к угнетению процессов клеточного энергетического метаболизма, что, несомненно, может приводить к тяжёлым дистрофическим и некробиотическим изменениям в миоцитах, вызывающим электрическую нестабильность миокарда с развитием внезапной сердечной смерти. Явления альтерации кардиомиоцитов, обусловленные метаболическими нарушениями на фоне токсического воздействия этанола и его метаболитов, приводят к нарушению сократительной функции сердечной мышцы [1, 2, 4, 5].

Метаболические повреждения миокарда могут привести к нарушению синтеза белков, являющихся компонентами цитоскелета клетки. Цитоскелет клетки представляет собой сложную, подвижную внутриклеточную структуру, направленную на поддержание целостности и формы клетки при воздействиях внешних факторов, на участие в процессах экзоцитоза и эндоцитоза, а также на обеспечение активного внутриклеточного транспорта и её деления. Являясь клеточным каркасом, цитоскелет состоит из множества белков, формирующих внутри цитоплазмы живой клетки многофункциональные структурные элементы, такие как микрофиламенты, промежуточные филаменты и микротрубочки [5, 11].

Одним из главных структурных белков цитоскелета сердечных поперечно-полосатых мышечных волокон является десмин, входящий в состав промежуточных филаментов, располагающихся вблизи с Z-линией в саркомерах, являющихся, в свою очередь, сократительным аппаратом сердечных миоцитов [12, 13]. Необходимо отметить, что десмин связывает миофибриллы, соединяя при этом Z-диски, вокруг которых формирует структуры, присоединяющие Z-диски к цитоплазматической части мембраны миоцита. При этом десмин соединяет сократительный аппарат с основными органеллами клетки, что в целом поддерживает структурную и обеспечивает механическую целостность кардиомиоцита [11, 12, 13, 14].

В настоящее время имеется много научных исследований, посвящённых изучению процессов метаболизма в миокарде при разной патологии сердечно-сосудистой системы [3–10]. Тем не менее, вопрос о метаболических повреждениях миокарда в случаях алкогольного поражения сердца до сих пор остаётся до конца не раскрытым, что вызывает определённые трудности в возможностях разработки алгоритма микроскопического исследования, а также установки диагностических критериев алкогольной кардиомиопатии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить метаболические повреждения миокарда в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили акты судебно-медицинских вскрытий как из архива, так и текущего материала СПб ГБУЗ «БСМЭ» в количестве 900 исследуемых случаев (435 женщин и 465 мужчин) за период с 2014г. по 2020г. В зависимости от возраста все умершие были разделены на следующие возрастные группы: I группа 25–35 лет (163 мужчин, 137 женщин); II группа 36–45 лет (171 мужчина, 129 женщин); III группа 46–60 лет (131 мужчина, 169 женщин). Данное распределение материала по группам было обусловлено классификацией ВОЗ для взрослых. По результатам судебно-медицинских исследований СПб ГБУЗ «БСМЭ» во всех исследуемых случаях в группах непосредственной причины смерти явилась острая недостаточность сердца, обусловленная алкогольной кардиомиопатией. Во всех исследуемых случаях у лиц, умерших от алкогольной кардиомиопатии, в крови и в моче был выявлен этанол от 0,3‰ до 1,5‰.

Для проведения гистологического исследования были использованы парафиновые блоки аутопсийного материала с изготовлением парафиновых срезов толщиной 5 мкм с размещением их на подготовленных предметных стёклах. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, гематоксилином-основным фуксином-пикриновой кислотой (ГОФП-метод по Ли), железным гематоксилином по методу Рего, хромотропом 2Б — водным голубым по методу Н.З. Слинченко. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование было выполнено на срезах с парафиновых блоков с использованием моноклональных антител к Monoclonal Mouse Antibody Desmin (Diagnostic BioSystems). Результаты иммуногистохимического окрашивания оценивали качественно на всём исследуемом протяжении гистологического препарата. При помощи поляризационной микроскопии изучали и оценивали степени сокращения саркомера и его патологические изменения.

Морфометрическое исследование паренхиматозного компонента ткани миокарда проводилось на сканах гистологических

препаратов, полученных на аппарате 3D HISTECH Panoramic MIDI. Морфометрическое исследование проводилось в 20 полях зрения в каждом препарате при увеличении микроскопа $\times 400$. Обработка полученных данных проводилась в программе Panoramic Viewer version 1.15.4 с вычислением относительных показателей от общей площади исследуемой ткани в полях зрения.

Полученные значения были представлены в виде средневыборочного, полуширины доверительного интервала и медианы ($M \pm m$, Me), и для выявления различий между выборками был выбран критерий U-Манна-Уитни, а для определения связей — коэффициент корреляции r-Спирмана. Различия считались значимыми при уровне значимости $p < 0,01$. Для обработки данных был использован пакет прикладных программ с применением программного обеспечения IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 20.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе обзорной световой микроскопии во всех исследуемых образцах миокард по своему строению был гетероморфен. Участки гипертрофированных кардиомиоцитов чередовались с участками кардиомиоцитов с признаками атрофии. В саркоплазме кардиомиоцитов определялись мелкозернистые эозинофильные структуры и вакуоли с прозрачным содержимым, умеренно смещающие ядра на периферию мышечного волокна. При этом кардиомиоциты содержали ядра разной формы: палочковидной, овоидной, круглой и полигональной формы. Ядра в отдельных кардиомиоцитах были пикнотичными, а в отдельных миоцитах — просветлены. По полюсам ядер миоцитов определялись скопления зёрен липофусцина, которые распространялись от полюсов ядер по саркоплазме в виде тонких и клиновидных полосок.

В интрамуральных отделах исследуемого миокарда отмечались очаги фрагментированных миоцитов, рядом с которыми располагались участки выражено истончённых с волнообразной деформацией кардиомиоцитов с неравномерным исчезновением в них поперечной исчерченности. Необходимо отметить, что в отдельных полях зрения исследуемого миокарда были обнаружены гигантские многоядерные кардиомиоциты с участками ветвления мышечных волокон и избыточного формирования беспорядочно расположенных перемычек между миоцитами.

Особого внимания заслуживали морфологические изменения в сосудистом русле. В процессе исследования отмечалось равномерное распределение сосудов как в субэндокардиальных, интрамуральных, так и в субэпикардиальных отделах исследуемых образцов ткани миокарда. Вены были расширены и выражено полнокровные с равномерно уплотнённым эндотелием. Неравномерно полнокровные артерии с несколько суженным просветом; эндотелиоциты выбухали в просвет сосуда и располагались частоколом, а внутренняя эластическая мембрана извита, ядра гладкомышечных клеток средней оболочки сосудистой стенки были укорочены. Стенки

полнокровных мелких артерий и сосудов микроциркуляторного русла были с признаками плазматического пропитывания и с наличием мелкофокусных периваскулярных кровоизлияний вокруг отдельных сосудов. Выраженное полнокровие капилляров с резко набухшими с признаками пролиферации эндотелиоцитами, которые частично располагались в виде частоколом на относительно одинаковом расстоянии друг от друга. В просвете отдельных капилляров определялись эритроцитарные стазы с явлениями сладж-феномена с умеренным отёком периваскулярных пространств.

При исследовании образцов ткани миокарда субэндокардиальных отделов левого желудочка и межжелудочковой перегородки в окраске по методу Рего во всех исследуемых полях зрения миокард был окрашен в коричневый цвет. В данных образцах диффузно располагались в исследуемом миокарде мышечные волокна, окрашенные частично или полностью в чёрный или тёмно-серый цвет.

При окраске исследуемых образцов ткани миокарда субэндокардиальных отделов левого желудочка и межжелудочковой перегородки хромotropом 2В определялись зоны ацидофилии саркоплазмы в области контрактурных изменений миоцитов. В свою очередь, в миоцитах с явлениями внутриклеточного миоцитолита зоны ацидофилии были слабо выражены или отсутствовали, а в кардиомиоцитах с глыбчатым распадом миофибрилл в саркоплазме отмечались окрашенные ацидофильные глыбки.

В исследуемых фрагментах ткани миокарда преимущественно в субэндокардиальных отделах левого желудочка, межжелудочковой перегородке и в сосочковой мышце при окраске по Ли отмечалась фуксинофилия как отдельных, так и небольших групп миоцитов, располагающихся диффузно в образцах сердечной мышцы. Следует отметить, что в исследуемой ткани субэпикардиальных отделов миокарда отмечалась фуксинофилия лишь отдельных кардиомиоцитов. При исследовании образцов ткани миокарда, окрашенных по Ли, в поляризованном свете были обнаружены поля свечения в кардиомиоцитах, совпадающие с фуксин-положительными очагами в миоцитах, располагающихся в субэндокардиальных отделах левого желудочка, межжелудочковой перегородке и в сосочковой мышце. Поля однородного свечения участков саркоплазмы с исчезновением поперечной исчерченности в участках пересокращения сегментов миофибрилл и сохранением поперечной исчерченности между фокусами сокращения саркомеров (субсегментарные контрактуры). Также, в исследуемом миокарде были визуализированы очаги сегментарных контрактур в виде однородного свечения всего кардиомиоцита.

При исследовании в поляризованном свете в исследуемых срезах миокарда субэндокардиальных отделов левого желудочка и межжелудочковой перегородки отмечались единичные или в виде небольших групп миоциты с признаками внутриклеточного миоцитолита, которые характеризовались исчезновением очагов анизотропии с исчезновением поперечной исчерченности из-за разрушения I-дисков миофибрилл. В единичных

миоцитах исследуемых срезов определялся глыбчатый распад миофибрилл, который при световой микроскопии определялся в виде неравномерной окраски саркоплазмы с чередованием плотных и светлых участков, а в свою очередь, при исследовании в поляризованном свете был визуализирован по исчезновению поперечной исчерченности в кардиомиоцитах с наличием в местах её отсутствия множественных глыбок анизотропных субстанций с ярким свечением.

Согласно результатам, полученным в ходе иммуногистохимического исследования, экспрессия десмина в исследуемых образцах ткани миокарда была равномерно выраженной в миоцитах во всех полях зрения и была представлена в исследуемых мышечных волокнах в виде поперечной исчерченности. Однако в исследуемых образцах ткани миокарда субэндокардиальных отделов левого желудочка, межжелудочковой перегородки и в сосочковой мышце в отдельных полях зрения отмечались единичные, местами небольшие группы кардиомиоцитов, экспрессия десмина в которых была менее интенсивной, а в нескольких сегментах отдельных миоцитов отсутствовала полностью.

По результатам морфометрического исследования значения относительной площади паренхимы в исследуемой группе I составляли $(81,21 \pm 0,13)\%$; при $Me = 80,88$); в исследуемой группе II — $(80,34 \pm 0,13)\%$; при $Me = 80,78$); в исследуемой группе III — $(77,32 \pm 0,14)\%$; при $Me = 77,23$). Выявленные значения относительной площади паренхимы в исследуемых группах алкогольной кардиомиопатии были практически одинаковыми и достоверно значимых различий между данными показателями обнаружено не было ($p > 0,01$). В результате морфометрического исследования паренхиматозного компонента ткани миокарда установлено, что относительная площадь паренхимы не находится в прямой зависимости от возраста и половой принадлежности умерших от алкогольной кардиомиопатии.

Таким образом, обнаруженные в кардиомиоцитах контрактурные повреждения, внутриклеточный миоцитоз и глыбчатый распад миофибрилл носили мозаичный характер и играли непосредственную роль в возникновении нарушений сердечного ритма. Причиной развития тяжёлых дистрофических и некробиотических изменений в кардиомиоцитах явилась совокупность метаболических нарушений, возникших вследствие токсического воздействия на сердечную мышцу этанола и его метаболитов. Этанол и ацетальдегид подавляют активность Na^+K^+ -АТФазы, что приводит к накоплению в кардиомиоцитах ионов натрия и потере ионов калия. В результате нарушения деятельности кальций-АТФазы наблюдается массивное поступление в кардиомиоциты ионов кальция. Возникающие нарушения электролитно-ионного гомеостаза способствуют разобщению процессов возбуждения и сокращения кардиомиоцитов, что, в свою очередь, приводит к нарушению сократительной функции сердечной мышцы.

Этанол и его метаболиты вызывают гиперкатехоламинию вследствие усиления синтеза и высвобождения из

надпочечников большого количества катехоламинов, высокий уровень которых повышает потребность миокарда в кислороде, стимулирует метаболизм свободных жирных кислот по пути свободнорадикального (перекисного) окисления, оказывает кардиотоксическое действие, способствует нарушению сердечного ритма и перегрузке миокарда ионами кальция. Непосредственно под действием этанола и его метаболитов происходит угнетение процесса метаболического окисления свободных жирных кислот и активация процессов их перекисного окисления с образованием перекисей и свободных радикалов, что оказывает повреждающее действие на мембраны миоцитов. Действием этанола и его метаболитов подавляется активность митохондриальных окислительных ферментов и ферментов цикла Кребса, ингибируется окислительное фосфорилирование, вследствие чего в сердечной мышце уменьшается образование энергии. Возникающие водно-электролитные изменения и нарушения процессов энергетического обмена в ткани миокарда играют непосредственную роль в формировании процессов возбуждения и отражаются на состоянии сократительного аппарата сердца.

Необходимо отметить, что выявленные морфологические изменения эндотелиальной выстилки сосудов микроциркуляторного русла являются отражением не только прямого цитотоксического действия этанола и его метаболитов, но и результатом действия клеточных медиаторов, выброс которых происходит вследствие раздражения реактивных клеток. Несомненно, набухание и деформация эндотелиоцитов, повышение активности клеточных мембран эндотелия и расширение межклеточных пространств с формированием повышенной проницаемости эндотелиальной выстилки изменяют транспорт электролитов и питательных веществ с развитием выраженных трофических нарушений и явлений гипоксии, что в своей совокупности является субстратом для возникновения дистрофических и некробиотических изменений в основных структурных компонентах сердечной мышцы.

В свою очередь, выявленная слаболожительная экспрессия десмина, местами её полное отсутствие в миоцитах исследуемых срезов субэндокардиальных отделов левого желудочка, межжелудочковой перегородки и в сосочковой мышце, вероятнее всего, обусловлена тем, что десмин, принимая активное участие в регуляции кислородного и энергетического процессов в клетке, исчезает из области Z-полос миоцита вследствие ишемического повреждения кардиомиоцита и развития в нём некробиотических изменений. Данный факт позволяет нам предположить, что выявленные ишемические и некротические изменения в сердечной мышце в случаях алкогольной кардиомиопатии могут развиваться даже на фоне низких концентраций этанола. Несомненно, выявленные особенности экспрессии десмина в случаях алкогольной кардиомиопатии подтверждают влияние токсического действия этанола и его метаболитов на сердечную мышцу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое гистологическое исследование ткани миокарда в случаях алкогольной кардиомиопатии выявило, что возникновение в сердечной мышце метаболических повреждений является ярким отражением токсического действия этанола и его метаболитов. Исследованием установлено, что в развитии тяжёлых дистрофических и некробиотических изменений в кардиомиоцитах важную роль играет токсическое поражение стенок сосудов микроциркуляторного русла с развитием выраженных трофических изменений и нарастающих явлений гипоксии непосредственно в паренхиматозном компоненте миокарда. Метаболические повреждения миокарда носят мозаичный характер и лежат в основе нарушения процессов возбуждения и сокращения сердечной мышцы в случаях её алкогольного поражения. Выявленные ишемические и некробиотические изменения в кардиомиоцитах могут развиваться на фоне субтоксических концентраций этанола в крови. Иммуногистохимическое исследование экспрессии десмина может быть рекомендовано в качестве маркера ишемических и некробиотических изменений кардиомиоцитов в случаях алкогольной кардиомиопатии. Для исследования и диагностики алкогольной кардиомиопатии в судебно-медицинской практике следует рекомендовать использование совокупности морфологических методов, включающих в себя световую микроскопию, методы поляризационной микроскопии, а также иммуногистохимический метод исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витер В.И., Кунгурова В.В., Коротун В.Н. Судебно-медицинская гистология. Руководство для врачей. Ижевск-Пермь: Экспертиза; 2011.
2. Пермяков А.В., Витер В.И. Патоморфология и танатогенез алкогольной интоксикации. Ижевск: Экспертиза; 2002.
3. Пиголкин Ю.И., Морозов Ю.Е., Мамедов В.К. Судебно-медицинская диагностика острой и хронической алкогольной интоксикации. Судебно-медицинская экспертиза. 2012; 55 (1): 30–3.
4. Соколова О.В. Морфологические изменения ткани миокарда при внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии. Судебно-медицинская экспертиза. 2016; 59(1): 3–6.
5. Соколова О.В., Ягмуров О.Д., Насыров Р.А. Судебно-медицинская оценка морфологических изменений в миокарде, влияющих на его сократительную способность в случаях смерти от алкогольной кардиомиопатии. Педиатр. 2018; 9(1): 23–8.
6. Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока. Педиатр. 2014; 5(2): 81–7.
7. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., Кораблев Р.В., Печатникова В.А., Васильев А.Г., Анисимов В.Н. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неоангиогенеза и гиперкоагуляции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 158(10): 500–2.
8. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78(3): 17–21.
9. Ягмуров О.Д. Гистогематический барьер как диагностический критерий при морфологических исследованиях в судебной медицине. Судебно-медицинская экспертиза. 2013; 56(1): 58–62.
10. Ягмуров О.Д. Гистогематический барьер сердца как морфологический критерий в судебно-медицинской диагностике алкогольной кардиомиопатии. Судебно-медицинская экспертиза. 2015; 58(3): 4–8.
11. Costa M.L., Escalera R. A., Cataldo A., Oliveria F., Mermelstein C. S. Desmin. Molecular interactions and putative functions of the muscle intermediate filament protein. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2004; 37(12): 1819–30.
12. Feinberg A.W., Alford P.W., Jin H., Ripplinger C.M., Werdich A.A., Sheehy S.P., Grosberg A., Parker K.K. Controlling the contractile strength of engineered cardiac muscle by hierarchical tissue architecture. Biomaterials. 2012; 33(23): 7523–5741.
13. Jafri M.S. Models of excitation-contraction coupling in cardiac ventricular myocytes. Methods in Molecular Biology. 2012; 910(1): 309–35.
14. Shah S., Davis J., Weisleder N., Kostavassili I., McCulloch A., Ralston E., Capetanaki Y., Lieber R. Structural and Functional Roles of Desmin in Mouse Skeletal Muscle during Passive Deformation. Biophysical Journal. 2004; 86(5): 2993–3008.

REFERENCES

1. Viter V.I., Kungurova V.V., Korotun V.V. Sudebno-medicinskaya gistologiya. Rukovodstvo dlya vrachej. [Forensic histology. A guide for doctors]. Izhevsk-Perm': Ekspertiza; 2011. (In Russian).
2. Permyakov A.V., Viter V.I. Patomorfologiya i tanatogenez alkohol'noj intoksikacii [Morbid Anatomy and thanatogenesis of the alcoholic intoxication]. Izhevsk: Ekspertiza; 2002. (In Russian).
3. Pigolkin Yu.I., Morozov Yu.E., Mamedov V.K. Sudebno-medicinskaya diagnostika ostroj i hronicheskoj alkohol'noj intoksikacii. [Forensic diagnosis of sharp and chronic alcohol intoxication]. Sudebno-medicinskaya ehkspertiza. 2012; 55(1): 30–3. (In Russian).
4. Sokolova O.V. Morfologicheskie izmeneniya tkani miokarda pri vnezapnoj serdechnoj smerti ot alkohol'noj kardiomiopatii. [The morphological changes in the myocardial tissue after sudden cardiac death from alcoholic cardiomyopathy]. Sudebno-medicinskaya ehkspertiza. 2016; 59(1): 3–6. (In Russian).
5. Sokolova O.V., Jagmurov O.D., Nasyrov R.A. Sudebno-medicinskaja ocenka morfologicheskijh izmenenij v miokarde, vlijajushhih na ego sokratitel'nuju sposobnost' v sluchajah smerti ot alkohol'noj kardiomiopatii. [Forensic medical assessment of morphological changes in the myocardium, affecting its contractile capacity in cases of death from alcoholic cardiomyopathy]. Pедиатр. 2018; 9(1): 23–8. (In Russian).
6. Strukov D.V., Aleksandrovich Yu.S., Vasiliev A.G. Aktual'nyye problemy sepsisa i septicheskogo shoka. [Actual problems of sepsis and septic shock]. Pедиатр. 2014; 5(2): 81–7 (In Russian).
7. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Kayukova Ye.S., Korablev R.V., Pechatnikova V.A., Vasil'yev A.G., Anisimov V.N. Leykemiya R-388 u

- myshey linii CDF1 kak test-sistema opukhol'-assotsirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. [R-388 Leukemia in CDF1 mice as a tumor-associated neoangiogenesis and hypercoagulation test system]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2014; 158(10): 500–2. (In Russian).
8. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Kovalenko A.L., Tagirov N.S. Metabolicheskaya terapiya mochekamennoy bolezni na razlichnykh modelyakh porazheniya pochek u krysa. [Metabolic therapy of urolithiasis in various kidney affection models in rats]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015; 78(3): 17–21. (in Russian).
 9. Yagmurov O.D. Gistogematicheskij bar'er kak diagnosticheskij kriterij pri morfologicheskikh issledovanijah v sudebnoj medicene. [The histohematogenous barrier as a diagnostic criterion for morphological studies in forensic medicine]. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2013; 56(1): 58–62. (In Russian).
 10. Jagmurov O.D. Gistogematicheskij bar'er serdca kak morfologicheskij kriterij v sudebno-meditsinskoj diagnostike alkogol'noj kardiomiopatii. [The myocardial histo-hematic barrier as a morphological criterion to be used for forensic medical diagnostics of alcoholic cardiomyopathy]. *Sudebno-meditsinskaya jekspertiza*. 2015; 58(3): 4–8. (In Russian).
 11. Costa M.L., Escalera R. A., Cataldo A., Oliveria F., Mermelstein C. S. Desmin. Molecular interactions and putative functions of the muscle intermediate filament protein. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004; 37(12): 1819–30.
 12. Feinberg A.W., Alford P.W., Jin H., Ripplinger C.M., Werdich A.A., Sheehy S.P., Grosberg A., Parker K.K. Controlling the contractile strength of engineered cardiac muscle by hierarchical tissue architecture. *Biomaterials*. 2012; 33(23): 7523–5741.
 13. Jafri M.S. Models of excitation-contraction coupling in cardiac ventricular myocytes. *Methods in Molecular Biology*. 2012; 910(1): 309–35.
 14. Shah S., Davis J., Weisleder N., Kostavassili I., McCulloch A., Ralston E., Capetanaki Y., Lieber R. Structural and Functional Roles of Desmin in Mouse Skeletal Muscle during Passive Deformation. *Biophysical Journal*. 2004; 86(5): 2993–3008.