

# КРИСТАЛЛОГЕННЫЕ СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ВВЕДЕНИИ ХИМИЧЕСКОГО АГЕНТА

УДК 616—008.8:615.03:542.65

Поступила 6.09.2010 г.



**А.К. Мартусевич**, к.м.н., старший научный сотрудник;  
**Ж.Г. Симонова**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии

Кировская государственная медицинская академия, Киров

Изучены особенности сокристаллизации сыворотки крови человека с водными растворами мочевины различной концентрации (30; 15; 7,5; 3,75 и 1,725%) в соотношении 1:1 в сравнении с собственным структурообразованием биосубстрата с учетом исходного уровня уремии. Установлено, что введение мочевины дозозависимо изменяет кристаллогенные свойства биожидкости вплоть до полного угнетения ее собственной кристаллизации при высоких концентрациях соединения (15 и 30% растворы), причем выраженность сдвигов определяется исходным эндогенным содержанием мочевины в крови.

**Ключевые слова:** сыворотка крови, кристаллизация, химическая модуляция.

## English

## Crystallogenic properties of a biological fluid in chemical agent infusion

**A.K. Martusevich**, MD, Senior Research Worker;  
**Zh.G. Simonova**, MD, Postgraduate of the Hospital Therapy Department

Kirov State Medical Academy, Kirov

There have been studied cocrystallization peculiarities of blood serum with urea water solutions of different concentration (30; 15; 7.5; 3.75 and 1.725%) in the ratio 1:1 compared to a proper structure-forming biosubstrate considering the uremia initial level. The urea dose-dependent infusion has been stated to alter the crystallogenic properties of biological fluid up to a full suppression of its proper crystallization in high concentrations of the compound (15 and 30% solutions), however, the shift expression is determined by initial endogenous urea content in blood.

**Key words:** blood serum, crystallization, chemical modulation.

Способность жидких биосистем к поддержанию на оптимальном уровне основных собственных констант (гомеостаз) является залогом адекватного функционирования организма человека и животных в целом. Для многих параметров (рН, осмолярность и др.) уже изучены и подробно описаны механизмы гомеостаза, что, в частности, стало базисом для разработки широкого спектра диагностических технологий (иммунологических, биохимических и т.д.), выполняемых *in vitro*. Теоретическим обоснованием этих лабораторных исследований служит наличие связи между уровнем конкретного показателя биожидкости и определенным физиологическим процессом (совокупностью процессов).

В последние десятилетия несколькими российскими исследовательскими коллективами рассматриваются возможности кристаллодиагностики — нового диагностического направления, ориентированного на сопоставление функционального состояния человека с учетом имеющейся патологии и кристаллогенных свойств жидких биологических сред [1—4]. В то же время физиологические и биохимические механизмы, обеспечивающие формирование и гомеостаз данного параметра в биожидкости (кристаллостаз [5]), изучены достаточно слабо, преимущественно с применением модельных систем [6]. С другой стороны, имеется сравнительно небольшой объем сведений о характере сдвига кристаллогенных свойств биосубстрата при

Для контактов: Мартусевич Андрей Кимович, тел. моб. +7 909-144-91-8; e-mail: crystmart@yandex.ru.

действию отдельных физических факторов, в частности температуры, влажности [7], при влиянии направленного низкоинтенсивного лазерного излучения [8] и химических агентов. В наших предшествующих исследованиях удалось показать, что в формировании кристаллоскопической картины немаловажное значение имеет изменение pH и осмолярности среды [9], однако данные о возможном дозозависимом сдвиге кристаллогенного потенциала биосистемы при действии химических агентов в литературе единичны [1, 10].

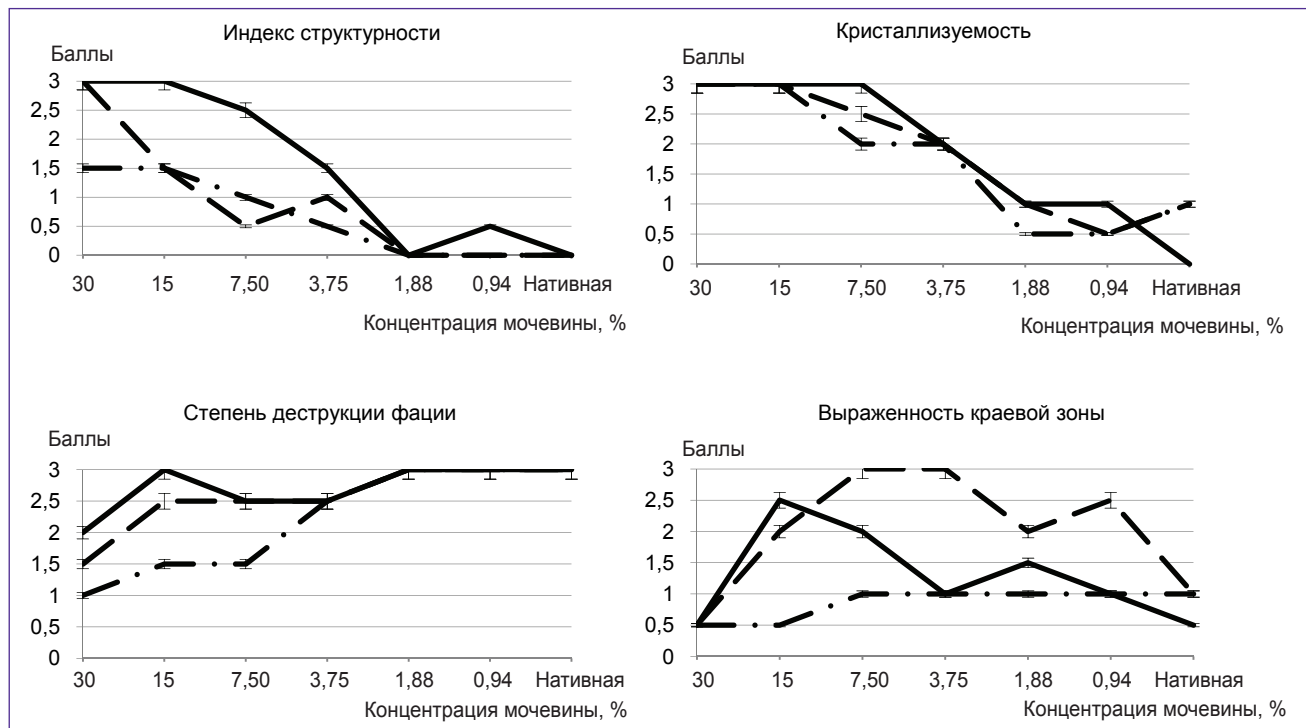
**Цель исследования** — оценка изменения характера дегидратационного структурообразования сыворотки крови при введении в нее водных растворов мочевины.

**Материалы и методы.** Проведено исследование особенностей сокристаллизации на стекле 15 образцов сыворотки крови человека и водных растворов мочевины различных концентраций (30; 15; 7,5; 3,75 и 1,725%) в соотношении 1:1. Контролем являлась фа́ция нативной сыворотки крови. Дегидратацию образцов производили в условиях термостата при 60°C в течение 30 мин. Описание результатов структуризации сформированных жидких систем выполняли с применением собственной системы полуколичественных критериев [9], основными из которых являлись индекс структурности (показатель сложности формируемых кристаллических и псевдокристаллических образований), кристаллизуемость (основной параметр, характеризующий плотность структур), степень деструкции фа́ции (указывает на правильность структуропостроения кристаллов) и выраженность краевой зоны образца (отражает белковую составляющую биосре-

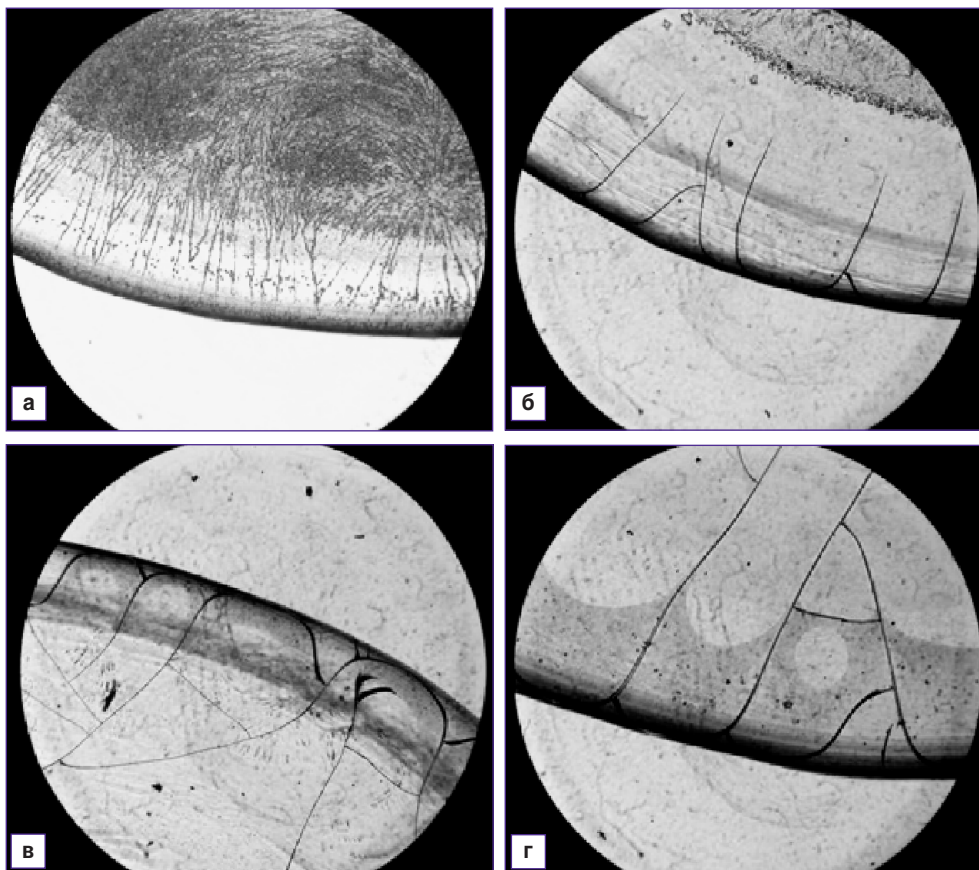
ды). Каждый из параметров определяли по прямой 4-балльной шкале (от 0 до 3 баллов). Дополнительно определяли уровень уремии у обследуемых лиц. Статистическую обработку результатов проводили стандартными алгоритмами вариационной статистики с помощью Microsoft Excel 2007.

**Результаты и обсуждение.** В процессе эксперимента установлено, что введение в сыворотку крови человека 30; 15; 7,5; 3,75 и 1,725% водных растворов мочевины провоцирует четкие изменения оценочных параметров кристаллоскопических фа́ций биосреды по сравнению с контрольными образцами (рис. 1 и 2).

При насыщении биожидкости растворами мочевины высокой концентрации (15 и 30%) наблюдали выраженное нарушение кристаллогенных свойств сыворотки крови, проявляющееся в формировании многочисленных дендритных структур с низким уровнем деструктивных процессов и в предельном сужении краевой зоны образца (см. рис. 2). Это нашло отражение в максимальных значениях индекса структурности и кристаллизуемости при низком уровне степени деструкции фа́ции и выраженности ее краевой зоны. При таком варианте сокристаллизации, по нашему мнению, происходит ингибирование собственной кристаллогенной активности биосубстрата вследствие структурообразования самой мочевины, что подтверждает форма образующихся кристаллов. Снижение концентрации мочевины во вводимом растворе приводит к дозозависимому проявлению изучаемой биологической жидкостью собственных кристаллогенных свойств. Так, начиная с раствора 7,5% концентрации и ниже выявляли постепенное приближение уровня оцениваемых



**Рис. 1.** Результаты сокристаллизации сыворотки крови человека и водных растворов мочевины с учетом исходного уровня уремии: — — — — 7 ммоль/л; - - - - 6,5 ммоль/л; - · - · - 6 ммоль/л



**Рис. 2.** Пример дегидратированных образцов биосреды с учетом концентрации вводимой мочевины при ее эндогенном уровне 6 ммоль/л (ув. 56): а — сыворотка крови + 30% раствор мочевины; б — + 3,75% раствор мочевины; в — + 0,94% раствор мочевины; г — нативная сыворотка крови

показателей к показателям, характерным для фации нативной биосреды.

Важно отметить, что исходный уровень уремии являлся показателем, непосредственно лимитирующим выраженность указанных тенденций. Так, при физиологическом содержании мочевины в крови введение 7,5% водного раствора вызвало лишь умеренные нарушения кристаллостаза сыворотки крови, тогда как при концентрации вещества в биосреде 7 ммоль/л даже наименьшая доза мочевины (1,725% раствор) приводила к значимому изменению кристаллогенных свойств биосубстрата относительно контрольного образца.

На основании этого можно заключить, что сыворотка крови демонстрирует дозозависимую реакцию на введение растворов мочевины, выраженность которой зависит от исходного уровня насыщающего вещества. Мы предполагаем, что данный факт может косвенно указывать на наличие в биосубстратах механизмов гомеостазирования кристаллогенных свойств (кристаллостаза), потенциально реализуемых через состояние белковых макромолекул и степень агрегации кальциевых солей (прежде всего, гидроксиапатита) [10, 11], а также «систем буферизации» для отдельных экзогенных для биосреды соединений [5]. Мочевина, обладая высокой кристаллогенной активностью, в

данном случае выступает как химический модулятор дегидратационного структурообразования сыворотки крови, дозозависимо изменяющий кристаллогенные свойства последней.

**Заключение.** В работах авторов, посвященных методу тезиграфии [2, 3, 7, 12], и наших предшествующих исследованиях [9, 13] был подтвержден тезис о том, что биологическая жидкость трансформирует кристаллизацию базисного соединения. Представленные на примере растворов мочевины данные дают возможность утверждать, что, в свою очередь, химические агенты также способны являться модуляторами кристаллогенеза компонентов биосубстратов, и это важно в плане моделирования «поведения» биосистем при изменениях их состава и физико-химических свойств, развивающихся при патологических состояниях. Выявление мочевины в качестве такого агента-модулятора может быть значимым для разработки технологий кристаллодиагностики токсемий различной этиологии.

## Литература

1. Белова Л.М., Потехина Ю.П. Исследование конформационных изменений молекулы альбумина в различных условиях методом клиновидной дегидратации. Нижегородский мед журнал 2003; 3—4: 86—90.

2. Каликштейн Д.Б., Мороз Л.А., Квитко Н.Н. и др. Кристаллографическое исследование биологических субстратов. Клиническая медицина 1990; 4: 28—31.
3. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н. Тезиографические исследования крови и их практические возможности. Вестник новых медицинских технологий 2004; 11(1—2): 23—25.
4. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М: Хризопраз; 2001; 304 с.
5. Мартусевич А.К., Воробьев А.В., Гришина А.А., Русских А.П. Физиология и патология кристаллостаза: общая парадигма и перспективы изучения. Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского 2010; 1: 135—139.
6. Яхно Т.А., Яхно В.Г., Санин А.Г. и др. Белок и соль: пространственно-временные события в высыхающей капле. Журнал технической физики 2004; 74(8): 100—108.
7. Болгов С.В., Лошкарев В.П., Коротких Н.Г., Пашков А.Н. Влияние факторов внешней среды на кристаллизацию ротовой жидкости. Стоматология 2002; 81: 13—16.
8. Бритова А.А., Романюк В.Ю. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на процессы кристаллообразования. Лазерная медицина 2007; 11(1): 26—29.
9. Мартусевич А.К., Камакин Н.Ф. Кристаллография биологической жидкости как метод оценки ее физико-химических свойств. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2007; 143(3): 358—360.
10. Lanzalaco A.C., Singh R.P., Senesco S.A. The influence of urinary macromolecules on calcium oxalate monohydrated crystal growth. J Urol 1988; 139(1): 190—195.
11. Bulone D., Martorana V., San Biagio P.L. Effects of intermediates on aggregation of native bovine serum albumin. Biophysical chemistry 2001; 91: 61—69.
12. Каликштейн Д.Б., Мороз Л.А., Черняков В.Л. Значение тезиографического метода исследования мочи. Лабор дело 1981; 2: 79—81.
13. Мартусевич А.К. Процесс структурной самоорганизации биологических жидкостей при дегидратации: системный анализ. Информатика и системы управления 2010; 2: 31—34.