

УДК 577.1 : 612.015.347

**ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ КРИСТАЛЛОСТАЗА:
ОБЩАЯ ПАРАДИГМА И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ**© 2010 г. А.К. Мартусевич¹, А.В. Воробьев¹, А.А. Гришина¹, А.П. Русских²¹Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии²Вятская государственная сельскохозяйственная академия

cryst-mart@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.01.2009

На основании многолетних исследований характера кристаллообразования различных биологических субстратов организма человека и животных, а также критического анализа современного состояния данной проблемы предложен и обоснован новый параметр гомеостаза – кристаллостаз, трактуемый как способность биосистемы и организма поддерживать на стабильном уровне собственный кристаллогенный потенциал. Сформулирована общая концепция о кристаллостазе, физиологическом кристаллокинезе и его нарушении – кристаллопатологии, рассматриваемой как системное спонтанно некорректируемое расстройство адаптационно-регуляторных механизмов, в норме обеспечивающих сохранение нативного агрегатного состояния биосистем организма. Предложены общие подходы к разработке специфической коррекции кристаллопатологии – кристаллотропной терапии (кристаллотерапии).

Ключевые слова: кристаллостаз, кристаллопатология, метаболизм, биосистема, физиология, биокристаллизация.

В течение нескольких последних десятилетий многими авторами показано, что биологические субстраты обладают способностью в определенных условиях среды (высушивание, замораживание) к формированию на подложке образца со структурами различной степени кристалличности – фации [1–10]. При этом предполагается, что образующиеся при дегидратации (или кристаллогидратогенезе) регулярные кристаллические, псевдокристаллические и аморфные элементы являются прямым отображением качественно-количественного состава нативной биосреды. На основании данного тезиса исследователями проводятся параллели между отдельными физиологическими и патологическими состояниями организма человека и животных и картиной собственной и инициированной кристаллизации их биологических субстратов [11–14], что обосновывает диагностическую значимость биокристаллоскопических тестов. Таким образом, к настоящему времени полностью сформирован фундамент для становления новой синтетической дисциплины – биокристалломики [15–17].

В плане практического применения результатов изучения биомедицинской информативности биогенных кристаллов представляется возможным выделить несколько наиболее значимых и перспективных направлений биокристалломики:

1. Экспериментальная биокристалломика – область биокристалломики, занимающаяся рас-

шифровкой механизмов биокристаллогенеза и его моделированием.

2. Кристаллодиагностика – направление, изучающее диагностические перспективы оценки свободного и инициированного кристаллогенеза биосред человека и животных.

3. Кристаллопатология – направление, исследующее патологические процессы, протекание которых непосредственно или косвенно связано с кристаллообразованием [18].

4. Кристаллотерапия – раздел биокристалломики, изучающий и применяющий способы управления биокристаллогенезом в условиях *in vitro* и *in vivo* для разработки принципиально новых технологий лечения заболеваний человека и животных, в патогенезе которых существенную роль играет кристаллообразование, с помощью модуляции процесса биокристаллизации [19, 20].

5. Фармакобиокристалломика – направление биокристалломики, изучающее возможности биокристаллоскопических методов в исследовании фармакодинамики, фармакокинетики, индивидуализированном подборе, а также текущем и заключительном мониторинге эффективности лекарств.

6. Кристаллоиндикация – направление биокристалломики, изучающее способность биогенных кристаллов выступать в качестве маркеров отдельных состояний организма или предмета.

Важно подчеркнуть, что все вышеперечисленные направления и области практического

использования рассматриваемой дисциплины базируются на информационной емкости биокристаллов [21].

В то же время необходимо подчеркнуть, что практически все работы, касающиеся диагностической биокристалломики, содержат описание и анализ характера кристаллизации только одного биологического субстрата, тогда как для получения интегральных представлений о метаболических сдвигах при рассматриваемой патологии по параметрам вариаций состава биосред организма (метабономика) принципиальным моментом является рассмотрение не менее чем двух биожидкостей, причем целесообразным представляется использование в качестве одной из них сыворотки крови.

Восприятие отдельных патологических состояний, патогенез которых в различной степени связан с кристаллообразованием в органах и тканях, к настоящему времени ограничивается рассмотрением их как заболевания отдельного органа или системы, тогда как единая метаболическая и регуляторная (нейроиммуноэндокринная) связь детерминирует возможность и необходимость поиска общеорганизменных нарушений. Однако в этом случае исследователю приходится сталкиваться с серьезной методологической и методической проблемой, ассоциированной с отсутствием теоретического базиса и терминологического аппарата, описывающих метаболизм кристаллизующихся веществ генерализованно, на уровне биосистемы целостного

организма. Поэтому актуален вопрос о расширении представлений о кристаллогенном гомеостазе и его физиологических и патологических сдвигах.

В связи с этим, нами впервые для описания этих понятий вводится термин «кристаллостаз», под которым предлагается понимать свойство биосистем различного уровня организации к поддержанию в физиологических пределах собственного кристаллогенного и инициаторного потенциала. Обосновывая данное понятие и указывая на его физиологическую сущность, необходимо подчеркнуть, что кристаллостаз является новым, дополняющим уже известные параметром гомеостаза.

В принципы формирования и сущность кристаллостаза, с наших позиций, включается обеспечение требуемых для нормального функционирования организма физиологических процессов, в основе которых лежит метаболизм кристаллизующихся веществ. К ним, в частности, относятся остеогенез, поддержание оптимальной минерализации зубов, профилактика агрегирования в жидких биосредах (кровь, моча, слюна, желчь и др.), обеспечение адекватного симбиоза макроорганизма с представителями естественной микробиоты и т. д. Следует подчеркнуть, что одновременное сосуществование противоположных по направленности модуляции кристаллогенеза явлений требует наличия системы многоуровневой регуляции отдельных компонентов кристаллостаза (рис. 1).



Рис. 1. Уровни регуляции кристаллостаза биосистем и организма

В соответствии с рис. 1, в плане формирования суммарных кристаллогенных свойств биосистема, кроме исходного фона, детерминируемого качественно-количественным составом биосубстрата, испытывает действие целого комплекса модуляторов, результирующей эффектом которых и является кристаллоскопическая (тезиграфическая) фация – основной объект исследования биокристалломики, используемый в целях диагностики, мониторинга и прогнозирования состояния макроорганизма. В целом, фацию можно рассматривать как стабильное отображение многоэтапной и многоуровневой модификации состава биосреды по мажорным и минорным компонентам, определяющим преобразования ее кристаллогенного и инициаторного потенциала (рис. 2).

Таким образом, иерархический принцип является одним из основополагающих в регуляции кристаллостаза биосистем различного уровня организации. Приведем примеры модулируемых элементов, обеспечивающих данную регуляцию:

1. К общеорганизменным можно отнести кристаллостаз-регулирующий комплекс, присутствующий во всех биотопах организма человека и животных и представленный совокупностью мономерных и полимерных форм солей кальция (ортофосфат кальция и производные гидроксиапатита соответственно).

2. Уровень функциональной системы представлен, в частности, противосвертывающей системой крови, обеспечивающей ее жидкое агрегатное состояние.

3. Составляющими органичного уровня, например, являются коллоидные компоненты желчи (холестерин, желчные кислоты, фосфолипиды и др.).

4. В качестве внутрисистемных элементов можно отметить кристаллопротеом, потенциально обладающий способностью стабилизировать умеренные сдвиги кристаллостаза биосистемы [22].

Представляет также интерес, по нашему мнению, выделение межсистемных модуляторов, функцией которых может оказаться координация деятельности различных органов и систем. В качестве подобного, в частности, выступает литостатин, синтезируемый в поджелудочной железе, транспортирующийся в почки и препятствующий нарастанию литогенности мочи [23].

Данная совокупность механизмов в норме детерминирует успешное поддержание кристаллостаза на различных уровнях, однако при определенных условиях могут возникнуть некорректируемые спонтанно (собственными адаптационными резервами) сдвиги гомеостаза кристаллизующихся веществ, приводящие к первично необратимому их метаболизму, что, в свою очередь, приводит к развитию заболевания.



Рис. 2. Кристаллоскопическая фация как результат многоуровневой модуляции

ний, в патогенезе которых кристаллогенез играет значимую или ключевую роль [19, 20, 24, 25]. Подобные состояния мы предлагаем называть кристаллопатологией организма, наиболее широко известными примерами которых служат желчно- и мочекаменная болезнь, но к ним можно причислить менее очевидные патологические состояния, такие как малярия, узловой зоб и др. [26, 27].

Обобщенные представления о физиологии и патологии кристаллостаза представлены нами в форме **концепции кристаллостаза и кристаллопатологии организма**:

1. Кристаллостаз организма определяется совокупностью кристаллогенных и инициаторных свойств всех его биосистем и имеет своей сущностью гомеостаз кристаллизующихся метаболитов.

2. Кристаллостаз в норме поддерживается в четко определенных физиологических пределах.

3. Принципиально возможен однократный или многократный переход из одного стабильного состояния кристаллостаза в другое в условиях физиологической модуляции внешней и/или внутренней среды.

4. Нарушение кристаллостаза является первично или вторично генерализованным организменным процессом, приводящим к развитию кристаллопатологии, формирующейся первоначально в организме, имеющем донозологические либо клинически выраженные врожденные или приобретенные дисфункции / аномалии (феномен «слабого места»).

5. Кристаллостаз организма в физиологических и патологических условиях потенциально управляем, что является теоретической предпосылкой для разработки направленной специфической, частично специфической и неспецифической кристаллотропной терапии (кристаллотерапии).

Неполный список заболеваний, в механизмах формирования которых кристаллизация играет значимую роль, выглядит следующим образом:

- литогенез любой локализации (желчнокаменная болезнь, мочекаменная болезнь...);
- малярия;
- остеопороз;
- узловой зоб;
- патология стенок сосудов (гиалиноз);
- атеросклероз;
- подагра, другие ревматические болезни;
- болезни накопления (амилоидоз, болезнь Вильсона – Коновалова);
- пороки сердца (стеноз клапанов);
- новообразования (случаи обнаружения кристаллов при нейрогенных опухолях);

- осложненные формы язвенной болезни;
- вирусные инфекции (гепатиты, СПИД?);
- прионные болезни;
- возрастная инволюция органов.

Необходимо заметить, что изменения кристаллогенных свойств биосистем могут быть разнонаправленными, в связи с чем целесообразно подразделение кристаллопатологии по основному механизму [19]:

- гипокристаллогенез, включающий его ингибирование кристаллизации;
- гиперкристаллогенез, связанный с активацией кристаллообразования;
- дизкристаллогенез, в случае формирования которого имеет место замещение одних биокристаллов на другие.

В качестве примеров данных форм кристаллопатологии можно назвать желчнокаменную болезнь, остеопороз и размягчение эмали зубов вследствие замещения Ca^{2+} на Mg^{2+} соответственно [1–3, 8, 9, 11].

Таким образом, кристаллопатология представляет собой новую крупную наднозологическую единицу, которая требует отдельного тщательного изучения с новых интегральных позиций.

Так как в случае кристаллопатологии может быть установлен основной патогенетический механизм, возможна специфическая патогенетическая коррекция, потенциально осуществляемая с помощью кристаллотропной терапии (кристаллотерапии) – направленного воздействия на кристаллостаз организма и/или биосистемы *in vivo*, приводящего к его нормализации.

В целом, кристаллостаз и кристаллопатология – новые медико-биологические понятия, характеризующие метаболизм кристаллизующихся веществ в норме и при патологии.

Список литературы

1. Болгов С.В., Лошкарев В.П., Коротких Н.Г. и др. // *Стоматология*. 2002. Т. 81. № 4. С. 13–16.
2. Воробьев А.В., Мартусевич А.К., Перетягин С.П. Кристаллогенез биологических жидкостей и субстратов в оценке состояния организма. Нижний Новгород: ФГУ «ННИИТО Росмедтехнологий», 2008. 384 с.
3. Денисов А.Б., Барер Г.М. Кристаллографический метод изучения слюны. М.: ВУНМЦ, 2008. 240 с.
4. Залесский М.Г., Эммануэль В.Л., Краснова М.В. // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004. № 8. С. 20–24.
5. Мартусевич А.К. Биокристаллизация: гносеология, методология, информативность. Киров: Типография Вятской ГСХА, 2008. 150 с.
6. Мартюшев Л.М., Селезнев В.Д., Скопин С.А. // *Письма в журнал технической физики*. 1996. Т. 22. № 4. С. 28–32.

7. Рапис Е.Г. Белок и жизнь. Самоорганизация, самосборка и симметрия наноструктурных супрамолекулярных пленок белка. М.: «МИЛТА – ПКП ГИТ», 2003. 368 с.
8. Савина Л.В. Кристаллоскопические структуры сыворотки крови здорового и больного человека. Краснодар: Сов. Кубань, 1999. 238 с.
9. Шабалин В. Н., Шатохина С. Н. Морфология биологических жидкостей человека. М.: Хризопраз, 2001. 304 с.
10. Annarelli C., Fornazero J., Bert J. et al. // Eur. Phys. J. E. 2001. V. 5. P. 599–603.
11. Волчецкий А.Л., Рувина Л.Г., Спасеников Б.А. и др. Кристаллизация и кристаллография: медико-биологические аспекты. Архангельск: Изд-во ПГУ, 1999. 374 с.
12. Воробьев А.В., Воробьева В.А., Нештакова Н.Л. и др. // Нижегородский медицинский журнал. 2002. № 2. С. 61–64.
13. Денисов А.Б. // Стоматология. 2007. Т. 86. № 5. С. 20–23.
14. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н., Девяткин А.А. и др. Морфология жидких сред глаза (новая теория инволютивного катарактогенеза). М.: Медицина, 2004. 244 с.
15. Мартусевич А.К. // Вестник РАМН. 2008. № 6. Прил. С. 271–272.
16. Мартусевич А.К. // Информатика и системы управления. 2008. № 2. С. 145–148.
17. Мартусевич А.К., Воробьев А.В., Камакин Н.Ф., Зимин Ю.В. // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2009. № 1. С. 78–83.
18. Мартусевич А.К., Соловьева А.Г., Русских А.П. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 1. Прил. № 1. С. 19–20.
19. Мартусевич А.К. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2008. № 2–3. С. М71-М72.
20. Benoit-Vical F., Robert A., Meunier B. // Antimicrob. Agents Chemother. 2000. V. 44. № 10. P. 2836–2841.
21. Мартусевич А.К. // Вестник РАМН. 2008. № 6. Прил. С. 271–272.
22. Мартусевич А.К. // Клиническая лабораторная диагностика. 2007. № 9. С. 4–5.
23. Buño Soto A., Torres Jiménez R., Oliveira A. et al. // Arch Esp Urol. 2001. V. 54. № 3. P. 282–292.
24. Makosiej R., Czkwianianc E., Niedworok M. et al. // Pol. Merkur Lekarski. 2007. V. 22. № 131. P. 410–413.
25. Алмазов В.А., Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Леонтьева Н.В. Клиническая патофизиология. М.: ВУНМЦ, 1999. 464 с.
26. Hempelmann E. // Parasitol. Res. 2007. V. 100. № 4. P. 671–676.
27. Tekwani B.L., Walker L.A. // Comb. Chem. High Throughput Screen. 2005. V. 8. № 1. P. 63–79.

CRYSTALLOSTASIS PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY: A GENERAL PARADIGM AND INVESTIGATION PROSPECTS

A.K. Martusevich, A.V. Vorobyov, A.A. Grishina, A.P. Russkikh

Crystallostasis, a new parameter of homeostasis, has been proposed and validated on the basis of long-term investigations of crystallization pattern of various biological substrates in humans and animals and a critical analysis of the current state of the problem. Crystallostasis is treated as an ability of a biological system to keep its own crystallogenic potential at a constant level. General concept of crystallostasis, physiological crystallokinesis and its disorders (crystal pathology or crystal deposition diseases) has been formulated. Crystal pathology is considered as a systemic, spontaneously uncorrectable disorder of adaptive regulatory mechanisms that normally maintain organism biosystems in a native aggregate state. Some general approaches have been proposed to crystallotherapy (crystallotherapy) as a specific correction of crystal pathology.

Keywords: crystallostasis, crystal pathology, metabolism, biosystem, physiology, biocrystallization.