

DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1404

В.Н. Шабалин¹, Д.С. Уварова¹, И.С. Шатохина²

¹ Институт общей патологии и патофизиологии РАН, Москва, Российская Федерация

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

Особенности процесса биоминерализации мочи у долгожителей

Увеличение числа долгожителей в развитых странах мира указывает на необходимость выяснения особенностей функционирования жизненно важных систем организма, позволяющих продлить их активное участие в жизни общества. **Цель исследования:** определить функциональное состояние мочевыделительной системы у долгожителей с использованием новой диагностической технологии, суть которой состоит в анализе структур биологической жидкости при их фазовом переходе в твердое состояние. **Методы:** проведено исследование серии случаев. У всех долгожителей основным заболеванием являлся атеросклероз и его осложнения, а также сопутствующие заболевания. Критериями исключения из обследования являлись острые состояния. Определяли содержание креатинина в сыворотке крови, показатели клинического анализа мочи, а также особенности картины дегидратированных капелек (фаций) мочи, полученных методом клиновидной дегидратации. **Результаты:** в исследование были включены 60 долгожителей (средний возраст $87,34 \pm 4,17$ года), поступивших в клинические отделения стационара НКЦ геронтологии для клинико-лабораторного обследования. В фациях мочи у 41 (68,3%) пациента выявлен феномен выраженной концентрации анизотропных кристаллов солей в краевой зоне фации в виде кольца. Установлено, что у этих долгожителей при более высоком содержании элемента серы в краевой зоне фации мочи отмечалось десятикратное увеличение концентрации кальция и двукратное — концентрации фосфора по сравнению с центральной зоной. **Заключение:** фации мочи большинства долгожителей имеют возрастные признаки структурообразования, связанные с особым распределением анизотропных кристаллов солей, нацеленным на связывание органического детрита в инертные формы для исключения аутоинтоксикации.

Ключевые слова: долгожители, исследование мочи, биоминерализация, органо-минеральные агрегаты, метод клиновидной дегидратации.

(Для цитирования: Шабалин В.Н., Уварова Д.С., Шатохина И.С. Особенности процесса биоминерализации мочи у долгожителей. Вестник РАМН. 2015; 70 (4): 403–407. Doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1404)

403

Обоснование

В настоящее время основным демографическим процессом является старение населения мира. К 2050 г., по прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), доля пожилого населения в 65 странах мира может составить 1/3 общей численности населения [1]. Одновременно отмечают и увеличение числа долгожителей (в некоторых европейских странах и США долгожителями считают людей в возрасте 85 лет и старше; по

классификации ВОЗ — от 90 лет и старше). Увеличение числа долгожителей как части населения, наиболее приспособленной к изменяющимся условиям окружающей среды, указывает на необходимость выяснения особенностей функционирования жизненно важных систем организма, позволяющих продлить их активное участие в жизни общества. Следует отметить, что изучение биологических и медицинских основ старения и долголетия человека ВОЗ относит к числу приоритетных научных направлений [2–4].

V.N. Shabalin¹, D.S. Uvarova¹, I.S. Shatokhina²

¹ Institute of the General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Features of Urine Biomineralization in Long-Livers

Background: The increasing number of long-livers in the developed countries indicates the demand for clarification of the body vital systems' functioning features which allow the long-livers to prolong their active involvement in social life. **Objective:** Aim of our study/research was to define a functional condition of urinary system in long-livers using the new diagnostic technology which analyses the structures of biological liquid at its phase transition in a solid state. **Methods:** A case series study was held. All long-livers suffered from atherosclerosis and its complications as well as from associated diseases. An exclusion criterion was acute conditions. The creatinine level in blood serum, indicators of common urine analysis and features of urine facies (using cuneiform dehydration) were defined. **Results:** Participants included 60 long-livers (mean age 87.34 ± 4.17 years) who were passing clinical laboratory tests at in-patient department of gerontological hospital. In urine facies of 41 (68.3%) long-livers a phenomenon of salt crystals distribution was identified. It presents the concentration of anisotropic salt crystals in the form of a ring in a regional facies zone. The tenfold increase in concentration of calcium and double increase in concentration of phosphorus in comparison with the central zone was detected in long-livers with a higher percent sulphur in the regional zone of urine facies. **Conclusion:** The urine facies of the majority of long-livers have signs of age structure formation associated with a specific distribution of anisotropic salt crystals which fix detritus in its inert form to block the autointoxication.

Key words: long-livers, urine research, biomineralization, organo-mineral units, cuneiform dehydration method.

(For citation: Shabalin V.N., Uvarova D.S., Shatokhina I.S. Features of Urine Biomineralization in Long-Livers. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70 (4): 403–407. Doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1404)

Старение характеризуется структурными и функциональными изменениями организма, всех его органов, тканей и систем [5, 6]. В значительной степени темпы старения человека зависят от состояния его внутренней среды, качества метаболизма и эффективности выведения продуктов катаболизма [7, 8], т.е. функциональная способность выделительных систем служит одним из факторов, определяющих физиологические резервы стареющего организма и оказывающих протективное действие по отношению к развитию патологического (ускоренного) старения.

Целью нашего исследования было изучить функциональное состояние мочевыделительной системы долгожителей с помощью новой диагностической технологии — Литос-системы, предназначенной для оценки морфологии биологических жидкостей человека, суть которой состоит в переводе биологической жидкости в твердое состояние [9].

Методы

Дизайн исследования

Проведено исследование серии случаев.

404 Критерии соответствия

Критерии включения в исследуемую группу:

- возраст от 85 до 96 лет;
- отсутствие на момент обследования острого или обострения хронического заболевания;
- информированное согласие пациента на проведение исследования.

Условия проведения

Пациенты были обследованы в клинических отделениях (терапии, неврологии, гастроэнтерологии) стационара Научно-клинического центра геронтологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва). Исследование морфологической картины фаций мочи осуществляли в лаборатории биокристалломики Института общей патологии и патофизиологии РАН (Москва).

Продолжительность исследования

Исследования проводились в период с 2013 по 2015 гг.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Результаты исследования указывают на сохранность биоминерализации продуктов катаболизма у долгожителей, что подавляет аутоинтоксикацию и может способствовать увеличению продолжительности жизни.

Дополнительный исход исследования. Результаты исследования могут быть использованы в качестве критерия оценки активности почечного клиренса у долгожителей.

Методы регистрации исходов

В качестве материала для исследования использована моча пациентов (утренняя порция), а также кровь, взятая строго натощак. Результат исследования регистрировали с помощью микрофотографирования картины фации мочи (полученной с применением метода клиновидной дегидратации) и электронно-зондового исследования состава ее химических элементов методом рентгеноспектрального микроанализа (РСМА) при помощи электронно-зондового микроанализатора Jeol Superprobe JXA 8100 (Япония).

Определяли функциональную активность органов мочевой системы (содержание креатинина в сыворотке крови, общеклинические показатели при исследовании мочи). Определение концентрации общего белка в моче осуществляли с помощью фотометрического метода с пирогалловым красным, который обладает высокой чувствительностью, и результат исследования не зависит от pH среды и солевого состава мочи.

В качестве основного использовали метод клиновидной дегидратации мочи. Суть метода заключается в том, что в процессе дегидратации происходит разделение органических и неорганических компонентов капли, и формируются соответствующие зоны (рис. 1). Формирование зон в малом объеме биологической жидкости, имеющем форму, близкую к полусфере, происходит в соответствии с определенными закономерностями. Вода равномерно испаряется по всей поверхности капли, но вследствие того, что полусфера имеет разную толщину слоя в центре и по краю, происходит неравномерное изменение концентрации растворенных веществ. В процессе дегидратации концентрация веществ по периферии капли возрастает значительно быстрее по сравнению с ее центральной зоной. В связи с тем, что мощность осмотических сил на два порядка выше онкотических, соли в борьбе за оставшуюся воду «выдавливают» органические вещества на периферию капли. В результате по краю капли формируется аморфная зона из органических веществ, а в центре — зона минеральных веществ в виде кристаллов солей. Высушенная капля биологической жидкости носит название фация (от лат. *facies* — лицо, облик).

Мочу обследуемого в количестве 20 мкл в виде капли наносили на поверхность специальных тест-карт диагностического набора «Литос-система» (Россия). Капли биожидкости дегидратировали в стандартных условиях при температуре 25 °С, относительной влажности 60% и неподвижности окружающего воздуха. Период высыхания составлял 20–24 ч. Анализ фации мочи проводили с

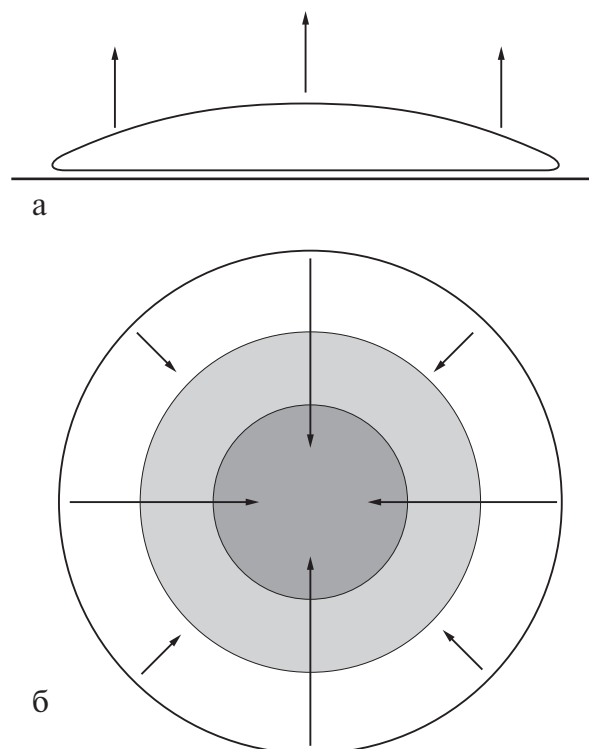


Рис. 1. Схема дегидратации капли биологической жидкости. Примечание. а — сагиттальный разрез; б — вид сверху.

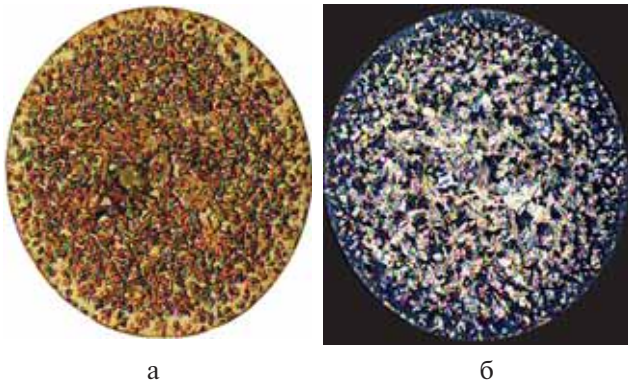


Рис. 2. Типичная фация кристаллического типа нативной мочи здорового человека среднего возраста.

Примечание. а — при световой микроскопии; б — в поляризованном свете. Ув. 12.

помощью стереомикроскопа MZ12 фирмы «Leica» (Германия) при световой микроскопии и в скрещенных поляризаторах. При этом изучали особенности распределения структурообразующих элементов в фациях мочи долгожителей. Литос-система имеет разрешение к применению в клинической практике (Разрешение ФС № 2009/155 от 15.06.2009 г.).

В качестве примера на рис. 2 представлена типичная фация мочи здорового человека среднего возраста, которая выполнена анизотропными кристаллами солей (способными проявлять двулучепреломление в поляризованном свете) с равномерным распределением их по площади фации.

Этическая экспертиза

Информированное согласие на участие в данном исследовании было обязательной процедурой при поступлении пациентов в стационар после получения заключения Этического комитета НКЦ геронтологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 4 от 21.06.2012 г.). В работе с пациентами были соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов выполняли с применением пакета программ STATISTICA v. 6.1 (Stat-Soft Inc., США). Тип распределения устанавливали по критерию Колмогорова–Смирнова, который предназначен для проверки простых гипотез о принадлежности анализируемой выборки определенному закону рас-

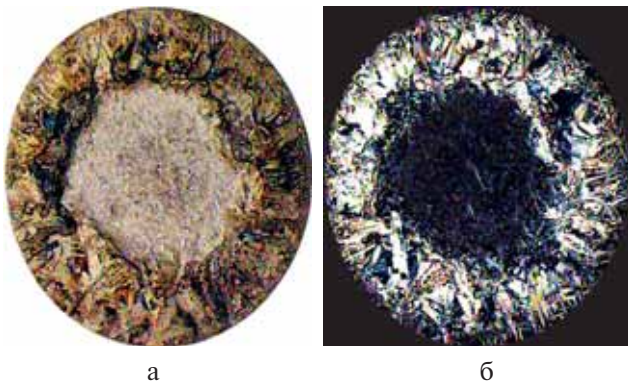


Рис. 3. Фация мочи долгожительницы С., возраст 94 года.

Примечание. а — при световой микроскопии; б — в поляризованном свете (черная центральная зона фаций мочи представлена изотропными кристаллами солей). Ув. 12.

пределения. Показатели среднего возраста пациентов, индекса полиморбидности и распределения химических элементов в зонах фаций мочи представлены в виде среднegrupпового значения (М) и стандартного отклонения (δ).

Результаты

Участники исследования

Для изучения биоминерализационной активности обследованы 60 долгожителей в возрасте 85–96 (средний возраст $87,34 \pm 4,17$) лет. Из них 44 (73,3%) женщины и 16 (26,7%) мужчин. У всех долгожителей основным заболеванием являлся атеросклероз и его осложнения (гипертоническая болезнь, хроническая ишемия головного мозга, ишемическая болезнь сердца), а также имелась сопутствующая патология со стороны различных органов и систем. Индекс полиморбидности на одного долгожителя в среднем составил $6,1 \pm 0,4$.

Основные результаты исследования

Данные общеклинического анализа мочи обследованных долгожителей показали концентрацию общего белка в пределах 0,037–0,139 г/л, что не выходило за параметры физиологических значений (норма 0–0,14 г/л). Также не было выявлено патологических сдвигов и при микроскопическом исследовании осадка мочи. Концентрация креатинина сыворотки крови соответствовала верхним границам нормы (у мужчин — 80–115, у женщин — 53–97 мкмоль/л), т.е. несмотря на значительное возрастное уменьшение активных структурных элементов почек и снижение клубочковых и канальцевых функций, физиологические резервы почек долгожителей достаточны для поддержания адекватного гомеостаза организма.

Вместе с тем исследование мочи методом клиновидной дегидратации позволило разделить долгожителей на 2 группы. Первая группа — 41 (68,3%) человек — имела особенность структуропостроения фаций мочи в виде выраженной концентрации анизотропных солей в краевой зоне, в то время как изотропные соли сосредоточивались в центральной зоне. В качестве примера приводим фацию мочи долгожительницы С., возраст 94 года (рис. 3).

У второй группы долгожителей — 19 (31,7%) человек — фации мочи по распределению минеральной и органической составляющих были сходны с фациями мочи пациентов среднего возраста. Однако плотность кристаллов солей

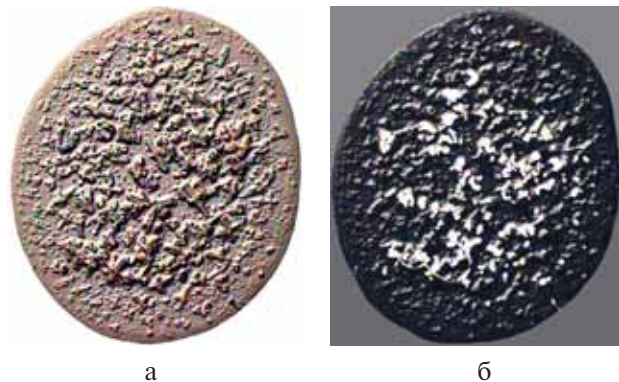


Рис. 4. Фация мочи аморфно-кристаллического типа долгожителя П., возраст 87 лет.

Примечание. а — при световой микроскопии; б — в поляризованном свете. Ув. 12.

в краевой зоне фаций мочи долгожителей была несколько ниже, что свидетельствует о наличии в их моче более высокой концентрации органических веществ. Ввиду этого такой тип фации мочи был назван аморфно-кристаллическим (АК-тип). В качестве примера на рис. 4 приводится фация мочи АК-типа долгожителя П., возраст 87 лет.

Результаты электронно-зондового исследования состава химических элементов (метод РСМА), распределенных в краевой и центральной зоне фаций мочи долгожителей, представлены в табл.

Обсуждение

Минералы, формирующиеся в живом организме, в норме участвуют в построении таких структур, как кости, зубы. Роль биокосных взаимодействий при патогенном минералообразовании в организме человека проявляется в тесных связях между минеральной и органической компонентой [10, 11]. В пожилом возрасте, как правило, происходит процесс трансминерализации. Минеральные вещества начинают откладываться в неспецифических для них областях: суставных сочленениях, стенках сосудов, сердечных клапанах, почках, желчном пузыре и др. [12].

Биологические жидкости, в т.ч. и моча, имеют сложный состав. При этом растворенные в них вещества представлены не отдельными молекулами, а сложными микроагрегатами, которые при клиновидной дегидратации занимают определенное место на площади фации в соответствии с их интегральными физико-химическими параметрами, поэтому фации биологических жидкостей представляют собой сложное морфологическое разнообразие, в котором, однако, можно проследить определенные закономерности структуропостроения.

Выраженная кристаллизация анизотропных солей в краевой зоне фаций мочи долгожителей, по нашему мнению, объясняется проявлением защитной биоминерализации. В соответствии с закономерностями структуропостроения фаций биологических жидкостей, в ее краевой зоне сосредоточиваются все органические элементы (продукты катаболизма макроорганизма и жизнедеятельности микрофлоры), поэтому краевая зона фации мочи обычно частично аморфизирована или (при протеинурии) аморфна. В фациях мочи большинства долгожителей имеет место обратная картина: вместо частично аморфизированной краевой зоны в ней отмечается выраженное сгущение анизотропных кристаллов солей при практически полном их отсутствии в центре фации — биоминерализационный (БМ)

тип фации мочи. Данная особенность объясняется тем, что выводимые с мочой продукты азотистого обмена у долгожителей активно связываются солями, формируя инертные органо-минеральные агрегаты. При этом биоминерализация нейтрализует токсическое действие органических метаболитов и защищает организм от аутоинтоксикации [13]. В фациях мочи долгожителей можно увидеть эти прочные органо-минеральные связи в виде широкого периферического анизотропного кольца.

При сравнительном сопоставлении распределения химических элементов в двух типах фаций мочи долгожителей, представленных в табл., обращают на себя внимание 3 основных химических элемента — сера, кальций и фосфор. При БМ-типе фаций мочи содержание элемента серы (признак продуктов распада органических веществ) в краевой зоне в 4 раза превышает ее содержание в центральной зоне, где органический детрит связан солями кальция и фосфора. Об этом свидетельствует десятикратное превышение содержания элемента кальция и двукратное — элемента фосфора в краевой зоне по сравнению с центральной.

Иная картина распределения химических элементов имеет место в фациях мочи АК-типа: распределение серы относительно равномерно по всей поверхности фации при двукратном превышении элемента кальция и в 1,5 раза — элемента фосфора в краевой зоне по сравнению с центральной.

По данным ретроспективного анализа историй болезни долгожителей установлено, что у 5 (12,2%) из них с БМ-типом фаций мочи в анамнезе отмечена мочекаменная болезнь, а у 16 (84,2%) человек с АК-типом за 2–7 нед до обследования имело место обострение хронических заболеваний (бронхит, пиелонефрит, холецистит, артрит). Это явилось причиной повышенного содержания продуктов катаболизма в моче и недостаточной активности процесса биоминерализации у долгожителей с АК-типом фаций мочи.

Заключение

Фации мочи большинства долгожителей имеют возрастные признаки структуропостроения, связанные с особым распределением анизотропных кристаллов солей, нацеленных на связывание органического детрита в инертные формы для исключения аутоинтоксикации. Следовательно, долгожители с биоминерализационным типом фаций мочи сохраняют способность к нейтрализации токсической активности собственных продуктов

Таблица. Усредненные данные распределения химических элементов в зонах фаций мочи долгожителей

Зона фаций мочи	Содержание химических элементов, %							
	Na	Mg	P	S	Cl	K	Ca	Всего
<i>Биоминерализационный (БМ) тип (n =41)</i>								
Краевая	21,9±1,34	2,3±0,65	8,3±1,16	9,6±1,12	41,2±2,56	11,2±0,79	5,0±0,67	100,0
Центральная	25,8±2,16	1,9±0,23	4,1±0,92	2,3±0,77	54,6±3,14	10,4±0,44	0,5±0,84	100,0
<i>Аморфно-кристаллический (АК) тип (n =19)</i>								
Краевая	22,3±2,43	1,8±0,15	12,8±1,07	9,0±1,55	34,4±3,21	16,3±1,10	3,2±0,71	100,0
Центральная	23,4±2,28	0,8±0,09	8,3±1,01	6,8±2,33	42,3±2,94	16,6±0,89	1,6±0,65	100,0

Примечание. Выделение полужирным шрифтом означает, что сопоставление данных показателей краевой и центральной зоны фаций мочи в сравниваемых группах долгожителей является основным доказательством активности биоминерализации.

катаболизма. Данный факт свидетельствует о том, что эффективный почечный клиренс солей у долгожителей в сочетании с активной биоминерализацией продуктов катаболизма служит одним из механизмов, способствующих увеличению продолжительности жизни.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалин В.Н. Основные закономерности старения организма человека. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2009; 2: 13–18.
2. Мелентьев А. С. Гериатрические аспекты внутренних болезней. М. 1995. 394 с.
3. Шабалин В.Н. Медицинское обеспечение условий физиологического старения и здоровья. *Геронтология и гериатрия*. 2010; 9: 3–9.
4. Tinker A. The social implications of an ageing population. *Mech. Ageing Dev.* 2002; 123: 729–735.
5. Мухин Н.А. Избранные лекции по внутренним болезням. М.: *Литтерра*. 2006. 240 с.
6. Epstein M. Aging and kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 1106–1122.
7. Letourneau I., Ouimet D., Dumont M., Pichette V., Leblanc M. Renal replacement in end stage renal disease patients over 75 years old. *Am. J. Nephrol.* 2003; 23: 71–77.
8. Weiner D.E., Tighiouart H., Amin M.G., Stark P.C., MacLeod B., Griffith J.L., Salem D.N., Levey A.S., Sarnak M.J. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all cause mortality: a pooled analysis of community based studies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 1307–1315.
9. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Атлас структур нектоточных тканей человека в норме и патологии. Том 1. Морфологические структуры мочи. М.: *Триада-Х*. 2011. 224 с.
10. Голованова О.А. Патогенные минералы в организме человека. Омск. 2007. 395 с.
11. Лемешева С.А., Голованова О.А. О соотношении кальция и фосфора при патогенном минералообразовании в организме человека. Мат-лы семинара «Минералогия техногенеза-2006». Миасс. 2006. С. 146–151.
12. Ларионов П.М., Титов А.Т., Краськов А.М., Шукин В.С. Структура и физико-химические условия образования кальцификатов на клапанах сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2003; 1: 4–13.
13. Шатохина С.Н. Значение биоминерализации в норме и патологии. *Медицинская кафедра*. 2006; 1 (19): 14–19.

407

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шабалин Владимир Николаевич, академик РАН, главный научный сотрудник НИИОПП
Адрес: 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8, тел.: +7 (499) 151-00-92, e-mail: niiorp@mail.ru

Уварова Дарья Сергеевна, старший научный сотрудник НИИОПП
Адрес: 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8, тел.: +7 (499) 151-00-92, e-mail: niiorp@mail.ru

Шатохина Ирина Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, тел.: +7 (495) 681-55-85, e-mail: moniki@monikiweb.ru