

ВЕСТНИК
РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ
НАУК



4

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФИЗИОЛОГИИ

- В.А. Козлов, С.П. Сапожников, А.И. Шептухина, А.В. Голенков** 397
Параметаболизм как неспецифический модификатор супрамолекулярных взаимодействий в живых системах
- В.Н. Шабалин, Д.С. Уварова, И.С. Шатохина** 403
Особенности процесса биоминерализации мочи у долгожителей
- К. Цомпос, К. Панулис, К. Тутузас, Д. Зографос, А. Палалос** 408
Влияние антиоксидантного препарата U-74389G на концентрацию магния при гипоксии—реоксигенации у крыс

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

- Д.А. Морозов, С.А. Ключев** 413
Постспленэктомический гипоспленизм
- Л.А. Осипова, Л.М. Кузенкова, Л.С. Намазова-Баранова, А.К. Геворкян, Т.В. Подклетнова, Н.Д. Вашакмадзе** 419
Синдром Санфилиппо

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МИКРОБИОЛОГИИ

- А.В. Колесников, А.К. Рябко, И.Г. Шемякин, А.В. Козырь** 428
Современные подходы к разработке специфической терапии особо опасных токсикоинфекций
- А.В. Чаплин, А.Г. Бржозовский, Т.В. Парфёнова, Л.И. Кафарская, Н.Н. Володин, А.Н. Шкопоров, Е.Н. Ильина, Б.А. Ефимов** 435
Изучение видовой разнообразия бактерий рода *Bifidobacterium* кишечной микрофлоры с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТРАВМАТОЛОГИИ

- Д.А. Попков, Н.А. Кононович, Э.Р. Мингазов, Р.Б. Шутов, Д. Барбие** 441
Интрамедуллярный эластичный трансфизарный остеосинтез большеберцовой кости и его влияние на рост сегмента
- В.А. Шуров** 450
Нарушение продольного роста конечности и сократительная способность мышц

НАУЧНЫЕ СООБЩЕНИЯ

- С.А. Бойцов, И.В. Самородская, В.В. Третьяков, М.А. Ватолкина** 456
Потерянные годы жизни в результате преждевременной смерти и их взаимосвязь с климатическими и социально-экономическими показателями регионов
- С.А. Борзенков, Д.С. Афанасьева, М.Б. Гущина** 464
Жировая ткань глазницы: амортизационная подушка, или *Terra incognita* в офтальмологии

PHYSIOLOGY: CURRENT ISSUES

- V.A. Kozlov, S.P. Sapozhnikov, A.I. Sheptuhina, A.V. Golenkov** 397
Parametabolism as Non-Specific Modifier of Supramolecular Interactions in Living Systems
- V.N. Shabalin, D.S. Uvarova, I.S. Shatokhina** 403
Features of Urine Biomineralization in Long-Livers
- C. Tsompos, C. Panoulis, K. Toutouzias, G. Zografos, A. Pappalolis** 408
The Effect of the Antioxidant Drug U-74389G on Magnesium Levels During Hypoxia—Reoxygenation Injury in Rats

PEDIATRICS: CURRENT ISSUES

- D.A. Morozov, S.A. Klyuev** 413
Hyposplenism After Splenectomy
- L.A. Osipova, L.M. Kuzenkova, L.S. Namazova-Baranova, A.K. Gevorkyan, T.V. Podkletnova, N.D. Vashakmadze** 419
Sanfilippo Syndrome

MICROBIOLOGY: CURRENT ISSUES

- A.V. Kolesnikov, A.K. Ryabko, I.G. Shemyakin, A.V. Kozyr** 428
Development of Specific Therapy to Category A Toxic Infections
- A.V. Chaplin, A.G. Brzhozovskii, T.V. Parfenova, L.I. Kafarskaia, N.N. Volodin, A.N. Shkoporov, E.N. Pina, B.A. Efimov** 435
Species Diversity of *Bifidobacteria* in the Intestinal Microbiota Studied Using MALDI-TOF Mass-Spectrometry

TRAUMATOLOGY: CURRENT ISSUES

- D.A. Popkov, N.A. Kononovich, E.R. Mingazov, R.B. Shutov, D. Barbier** 441
Intramedullary Elastic Transphyseal Tibial Osteosynthesis and Its Effect on Segmental Growth
- V.A. Schurov** 450
Disorder of the Longitudinal Limb Growth and Muscular Contractility

SCIENTIFIC REPORTS

- S.A. Boytsov, I.V. Samorodskaya, V.V. Tretiyakov, M.A. Vatulina** 456
Years of Life Lost Due to Premature Death and Their Relationship with Climate and Socio-Economic Performance of Regions
- S.A. Borzenok, D.S. Afanasyeva, M.B. Gushchina** 464
Orbital Adipose Tissue: Just a Fat Pad or *Terra Incognita* in Ophthalmology

- Т.П. Ветлугина, В.Б. Никитина, С.А. Сергеева, 468 Т.П. Vetlugina, V.B. Nikitina, S.A. Sergeeva, M.M. Axenov, М.М. Аксенов, О.А. Лобачёва, Д.Н. Савочкина, Е.М. Епанчинцева, Н.А. Бохан* Влияние адамантил-бромфениламина на параметры иммунитета и симптомы астении у пациентов с непсихотическими психическими расстройствами
- А.В. Исаева, А.П. Зима, И.П. Шабалова, 475 А.В. Isaeva, A.P. Zima, I.P. Shabalova, N.V. Ryazantseva, Н.В. Рязанцева, О.А. Васильева, К.Т. Касоян, Т.В. Саприн, В.Н. Латыпова, И.С. Берёзкина, В.В. Новицкий* β -Катенин: структура, функции и роль в опухолевой трансформации эпителиальных клеток
- Н.В. Низяева, Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник, Н.А. Ломова, 484 Н.В. Nizyaeva, N.E. Kan, V.L. Tyutyunnik, N.A. Lomova, М.Н. Наговицына, К.Н. Прозоровская, А.И. Щёголев* МикроРНК как важные диагностические предвестники развития акушерской патологии
- В.Н. Сахаров, П.Ф. Литвицкий* Алгоритм оценки процесса активации макрофагов с целью определения прогноза течения и эффективности лечения заболеваний человека **493** *V.N. Sakharov, P.F. Litvitskiy* Algorithm of Macrophage Activation Assessment for Forecasting and Evaluation of Treatment Effectiveness of Human Diseases

396

ЮБИЛЕИ

Василий Геннадьевич Акимкин
Олег Иванович Киселёв

ANNIVERSARIES, CONGRATULATIONS

499 *Vasilii Gennad'evich Akimkin*
501 *Oleg Ivanovich Kiselev*

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

Анастасия Павловна Шицкова

TO THE MEMORY OF

502 *Anastasiya Pavlovna Shitskova*

DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1403

В.А. Козлов, С.П. Сапожников, А.И. Шептухина, А.В. Голенков

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Российская Федерация

Параметаболизм как неспецифический модификатор супрамолекулярных взаимодействий в живых системах

Относительно недавно стало известно, что помимо ферментативных (с участием энзимов и/или рибозимов) в живых организмах протекает большое число обычных химических реакций без участия биологических катализаторов. Эти реакции отличает низкая скорость и, как правило, необратимость. Так, к примеру, при сахарном диабете наблюдаются гликирование и фруктозилирование белков, приводящие к их посттрансляционной модификации с образованием низко- или афункционального белка, плохо подвергающегося ферментативному протеолизу и по этой причине накапливающегося в организме. Кроме того, известно о таких процессах, как неферментативное карбомилирование, пиридоксильрование и тиаминирование белков. Существуют достаточные основания считать, что алкогольная интоксикация также реализуется за счет параметаболического образования вторичных метаболитов ацетальдегида. В то же время в связи с успехами развития супрамолекулярной химии становится очевидным, что в биологических объектах существует еще одна большая группа параметаболических реакций, обусловленная образованием супрамолекулярных комплексов. Очевидно, что известные параметаболические взаимодействия могут модифицировать образование супрамолекулярных комплексов в живых объектах. Эти процессы представляют значительный интерес для фундаментальной биологии, а также для фундаментальной и практической медицины, однако в связи с отсутствием достаточной осведомленности широкого круга исследователей остаются неизученными.

Ключевые слова: параметаболизм, ацетальдегид, амилоид, кетокислоты, мочевины.

(Для цитирования: Козлов В.А., Сапожников С.П., Шептухина А.И., Голенков А.В. Параметаболизм как неспецифический модификатор супрамолекулярных взаимодействий в живых системах. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (4): 397–402. Doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1403)

397

Введение

Параметаболизм — совокупность не катализируемых ферментами химических реакций, протекающих в живом организме. Его можно рассматривать как часть тех химических процессов, что протекали на планете в период абиогенного формирования сложных органических молекул. С другой стороны, в настоящее время стало понятно, что между обычными в нашем восприятии химическими взаимодействиями органических веществ вне живой клетки и клеточным гиперцикловым метаболизмом существовала промежуточная ступень, возможная только в условиях сосуществования «простых» и «очень сложных» органических молекул, — образование супрамолекуляр-

ных связей. Другими словами, слабое (нековалентное) химическое взаимодействие двух и более молекул обеспечено трехмерным строением сложных молекул, имеющих электростатические «карманы» (полости), образуемые их внешней электронной оболочкой, в которых размещаются малые органические молекулы. Включение малых молекул в полость крупных осуществляется в результате относительной пространственной и электростатической конгруэнтности взаимодействующих частиц.

Термин «супрамолекулярная химия» введен французским химиком Жаном Мари Леном в 1978 г., ставшим впоследствии нобелевским лауреатом за разработку этого научного направления [1]. Супрамолекулярные взаимодействия в живых системах — это и обеспечение инфор-

V.A. Kozlov, S.P. Sapozhnikov, A.I. Sheptuhina, A.V. Golenkov

I.N. Ul'ianov Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

Parametabolism as Non-Specific Modifier of Supramolecular Interactions in Living Systems

As it became known recently, in addition to the enzyme (enzymes and/or ribozymes) in living organisms occur a large number of ordinary chemical reactions without the participation of biological catalysts. These reactions are distinguished by low speed and, as a rule, the irreversibility. For example, along with diabetes mellitus, glycation and fructosylation of proteins are observed resulted in posttranslational modification with the low- or nonfunctioning protein formation which is poorly exposed to enzymatic proteolysis and therefore accumulates in the body. In addition, the known processes such as the nonenzymatic carbomylation, pyridoxylation and thiamination proteins. There is a reasonable basis to believe that alcoholic injury also realized through parametabolic secondary metabolites synthesis such as acetaldehyde. At the same time, the progress in supramolecular chemistry proves that in biological objects there is another large group of parametabolic reactions caused by the formation of supramolecular complexes. Obviously, known parameterizes interactions can modify the formation of supramolecular complexes in living objects. These processes are of considerable interest for fundamental biology and fundamental and practical medicine, but they remain unexplored due to a lack of awareness of a wide range of researchers.

Key words: parametabolism, acetaldehyde, amyloid, ketoacid, urea.

(For citation: Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Sheptuhina A.I., Golenkov A.V. Parametabolism as Non-Specific Modifier of Supramolecular Interactions in Living Systems. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (4): 397–402. Doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1403)

мационного взаимодействия типа лиганд–рецептор, и образование временной связи субстрат–энзим, и формирование основ жизнедеятельности клетки: субстратное и кислородное окисление, а также редупликация, транскрипция и трансляция, образование клеточных мембран и встраивание в них различных функциональных супрамолекулярных образований. Кроме того, очевидно, что параметаболические реакции, осуществляя посттрансляционную модификацию белков, регуляторных РНК, а также модифицируя субстраты, могут значительно нарушать ферментативный метаболизм, влияя на образование активных трехмерных конфигураций различных регуляторных молекул, энзимов и рибозимов, менять фолдинг белка (в т.ч. уже прошедшего посттрансляционную модификацию), воздействовать на способы трехмерной укладки нитей ДНК и их удаленное взаимодействие [2] и вызывать образование неспецифичных для каких-либо метаболических путей промежуточных метаболитов и конечных продуктов. В то же время некоторые параметаболические реакции, например разрыв кольца В холекальциферола при облучении ультрафиолетом или образование Шиффова основания в процессе реакции между опсином и ретиналем, являются необходимой основой жизнедеятельности.

Наиболее способны к параметаболизму соединения, имеющие альдегидную либо аналогичную ей кетогруппу. По этой причине любые би- и полифункциональные соединения, например такие, как трикарбоновые кислоты, мочевина, ацетальдегид, а также кетокислоты и аминокислоты, кетоны, моно- и дисахариды в различных сочетаниях, могут вступать в реакции конъюгации между собой и соединениями с аминным или амидным азотом в мягких условиях (при температуре тела теплокровных животных и рН среды, близкой к нейтральной) без участия ферментов с образованием новых соединений, а также с белком, нуклеиновыми кислотами, вторичными метаболитами и ксенобиотиками. Особняком держатся тиоловые соединения, которые так же высокореакционноспособны: и кислород, и сера относятся к основной подгруппе шестой группы элементов, но способны и к парабиохимическим взаимодействиям.

Способность таких молекул прямо взаимодействовать с РНК в настоящее время приобретает особый смысл, поскольку установлено, что существует значительное число малых, ранее неизвестных РНК, как являющихся высокоактивными регуляторами пролиферативных процессов, так и участвующих в многопетлевых регуляторных процессах, поддерживающих синхронизм метаболических процессов. Неферментативная посттранскрипционная модификация малых РНК может приводить к значительному изменению статуса клеточных регуляторных систем, в т.ч. в настоящее время являясь еще не известными.

Согласно Ж.М. Лену, супрамолекулярная химия описывает 2 области взаимодействий [3]:

- химию супрамолекул — образование межмолекулярного взаимодействия между несколькими (чаще двумя) молекулами (например, рецептор и его лиганд);
- химию спонтанной самоорганизации неопределенного числа молекул, образующих новую специфическую фазу с собственной, характерной микроскопической структурой, собственными физико-химическими характеристиками, отличными от свойств единичных молекул, которые участвуют в процессе самоорганизации.

Обе области супрамолекулярных взаимодействий широко представлены в живых системах [3]. Поскольку образование супрамолекул и их конформационные изме-

нения происходят без участия ферментов, эти процессы также могут быть отнесены к области параметаболизма. Тем не менее, ввиду того, что супрамолекулярная химия как самостоятельная область знания сформировалась относительно недавно, мышление категориями этой науки у специалистов в области биологии и медицины в целом отсутствует.

Известные параметаболические процессы

В настоящее время изучено несколько параметаболических реакций: карбамоилирование белков, наблюдающееся у больных с хронической почечной недостаточностью, а также гликирование и фруктозилирование у больных сахарным диабетом и пиридоксилрование и ацилирование белков с участием ацетальдегида.

Карбамоилирование белков

Высокие концентрации мочевины, наблюдаемые у больных с хронической почечной недостаточностью, сопровождаются внеклеточным деаминированием мочевины с образованием изоциановой кислоты, карбамоилирующей остатки лизина в белках, в т.ч. в гемоглобине. Тяжесть уремии при хронической почечной недостаточности хорошо коррелирует с концентрацией карбамоилированного гемоглобина в крови больных. Карбамоилированный гемоглобин имеет меньшее сродство к кислороду, что вызывает тканевую гипоксию. Интересно, что карбамоилирование гемоглобина у больных сахарным диабетом находится в конкурентных отношениях с его гликированием [4]. Карбамоилирование при сахарном диабете является одной из причин диабетической катаракты. В то же время внутриклеточное образование карбамоилфосфата — это физиологический этап синтеза мочевины.

Гликирование белков

Процесс неферментативного гликирования и фруктозилирования белков наблюдается у больных сахарным диабетом. Эта неферментативная реакция служит причиной появления аппетитной корочки на жареном мясе или при выпекании хлеба. Результат этого исследования был отражен в докторской диссертации Л.К. Майяра (Louis Camille Maillard) [5]. Химизм образования продуктов Л.К. Майяра в 1925 г. был изучен М. Амадори [6]. Эти процессы в настоящее время известны как внутримолекулярные перегруппировки Амадори. Во время реакции в моно- и дисахаридах в результате сильного нагревания происходит раскрытие пиранозного цикла N-гликозида и таутомеризация имина в 2-гидроксиенамин, который, в свою очередь, таутомеризуется в 2-оксаамин, образующий с белками продукты Майяра, окрашенные в коричневый цвет. В результате этих процессов при втором углеродном атоме образуется альдегидная группа, которая затем протонируется с образованием двойной связи между вторым и первым углеродным атомом. Такие соединения способны вступать с белками в реакции с образованием оснований Шиффа.

При образовании продуктов Майяра в технологических процессах фруктоза в 100–200 раз активнее, чем глюкоза. Как было установлено в 80-х гг. XX в., эти реакции происходят и при более низких температурах в живых организмах, причем чем выше концентрация сахара в крови, тем интенсивнее идут процессы гликирования [7, 8]. Явление аутокатализа, по-видимому, обусловлено тем, что вторичные продукты Амадори намного более реакци-

онноспособны, чем сахара, из которых они образовались, и действуют как распространители реакций неферментативного гликирования [9]. Это делает их поведение в биологических системах схожим с таковым прионовых белков и амилоида. Гликирование как патогенетический процесс происходит и при заболеваниях, традиционно связываемых с образованием β -амилоида (болезнь Альцгеймера) [10].

Конечные продукты глубокого гликозилирования реакции Майяра труднорастворимы, устойчивы к протеолитическому расщеплению, химически активны и способны образовывать внутримолекулярные сшивки с белками (особенно коллагеном) и химически инактивировать окись азота. Наряду с гликированием белка происходит и гликирование ДНК [11]. Свойство конечных продуктов глубокого гликозилирования связывать оксид азота фактически означает, что эти продукты ингибируют макрофагальную активность в отношении бактерий, а также нарушают процессы вазодилатации, обусловленные высвобождением оксида азота эндотелием сосудов. Очевидно, что образование конечных продуктов глубокого гликозилирования является одним из механизмов поражения микроциркуляторных сосудов у больных сахарным диабетом с последующим повреждением сетчатки глаза или почек, или развитием диабетической стопы [10].

Обнаружение процесса гликирования гемоглобина позволило разработать метод диагностики, оценивающий комплаентность больного сахарным диабетом с помощью лабораторного исследования концентрации гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови [11]. Выяснение закономерностей этого процесса способствовало обнаружению новых, ранее неизвестных механизмов патогенеза при сахарном диабете. Гликированный либо фруктозилированный белок имеет меньшую функциональность, чем нативный. Кроме того, такой белок плохо подвергается протеолизу и накапливается в клетках с последующим развитием белковой дистрофии. Считают, что накопление гликированных белков — это одна из причин старения. Например, установлено наличие отрицательной корреляции между скоростью гликирования коллагена и продолжительностью жизни разных видов животных, при этом корреляция с содержанием глюкозы в их крови не наблюдалась [12].

Процессы, происходящие при гликировании белков и приводящие к ускоренному старению, можно пояснить схематически (рис.).

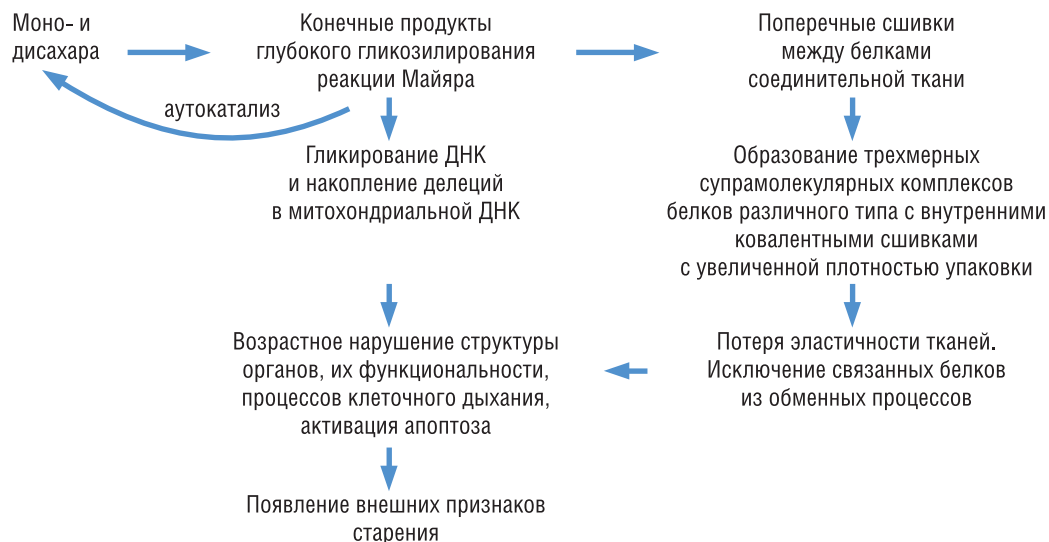


Рис. Последовательность параметаболитических процессов, приводящая к ускоренному старению.

Пиридокселирование белков

Ввиду присутствия альдегидной группы пиридоксин также способен к параметаболитизму. Несмотря на то, что пиридокселирование белков в печени, как предполагается, может оказаться причиной первичного рака печени, этот процесс не является предметом медицинского интереса. Искусственно (технологически) пиридокселированный гемоглобин используют для получения свободного гемоглобина с целью дальнейшего применения в качестве переносчика кислорода в кровозаменителях, не повреждающих почки [13].

Ацилирование белков

Эти реакции протекают в результате взаимодействия с белками ацетальдегида, образующегося в организме из этанола при его употреблении в режиме «крепко, быстро, много». Ацилированный по амидной группе аддукт лизина, образующийся в результате параметаболитизма с ацетальдегидом и затем высвобождающийся в плазму в результате протеолиза ацилированного белка, используют как маркер алкогольных эксцессов давностью до 10 сут либо в качестве маркера хронического алкоголизма [14].

Между тем имеется ряд свидетельств в пользу того, что употребление алкоголя в виде красного вина при длительном потреблении профилактирует развитие болезни Альцгеймера либо несколько уменьшает выраженность симптомов при клинически выраженной патологии [15, 16]. Данное свойство красного вина объясняют содержащимся в нем ресвератролом — регулятором системы сиртуинов [15, 16]. Ранее мы уже сообщали, что, судя по аминокислотному составу амилоида, он должен подвергаться в т.ч. и парабиохимической трансформации [17]. Интенсивность таких процессов с участием полифенолов красного вина теоретически может усиливаться в присутствии ацетальдегида [18]. Кроме того, мы считаем, что ацетальдегид как высокореакционное вещество способен вступать в неферментативные реакции практически с любыми естественными метаболитами, в т.ч. с регуляторными, белками, нуклеиновыми кислотами, осуществляя их дополнительное неферментативное ацилирование и тем самым извлекая из путей регуляции, нарушать метаболизм эссенциальных химических элементов [19]. В то же время имеются сомнения относительно эффективности ресвератрола как средства, увеличивающего продолжительность жизни [20]. Кроме того, не выяснена роль

этилового алкоголя и ацетальдегида как его метаболита в процессах формирования амилоида.

Неизученные параметаболические реакции

Ранее нами было обнаружено, что кетоглутаровая кислота в мягких условиях вступает с мочевиной в реакцию конъюгации с образованием дегидрогидантоин-5-пропионовой кислоты [21]. Исходя из данных литературы и собственных результатов, возможно заключить, что этот продукт может быть частью системы удержания воды в организме в целом либо отдельных регионов организма [21]. Согласно данным С. Дэгли и Д. Никольсона, близкий по структуре продукт — гидантоин-5-пропионовая кислота — образуется у людей и крыс в процессе катаболизма гистидина [22]. Имеется ли у людей дегидрогидантоин-5-пропионовая кислота как результат параметаболических процессов, в настоящее время неизвестно.

Мочевина и кетоглутаровая кислота как бифункциональные соединения имеют между функциональными группами в своих структурах идеальные для взаимодействия расстояния. Реакции, протекающие между би- и полифункциональными соединениями, имеющими такое трехмерное взаиморасположение реакционноспособных групп, можно назвать пазл-взаимодействием.

Амилоид и прионовые белки как параметаболическая проблема

Трехмерная структура амилоидных и прионовых белков служит классическим примером неферментативной посттрансляционной модификации, заключающейся в том, что под воздействием какой-то внешней причины, в т.ч. того же самого белка, уже прошедшего патологическую трансформацию, происходит самостоятельная переукладка белка в патологическую трехмерную конформацию, меняющую функциональность белка и его способность быть разрушенным. Такой белок постепенно накапливается в организме и вызывает гибель клеток, которые оказались в его окружении, т.е. амилоидные и прионовые болезни являются формами белковых дистрофий. В связи со старением человеческой популяции и увеличением числа больных, имеющих хронические воспалительные заболевания, а также числа людей с различными наследственными формами амилоидоза проблема врожденного, приобретенного и возрастного нарушения белкового обмена становится все более актуальной. Амилоидоз сердца обнаруживают у 2,3% умерших в возрасте до 50 лет, в возрастной группе 50–70 лет его выявляют у 30%, в группе 70–90 лет — уже у 41%, а у лиц, умерших в возрасте старше 90 лет, амилоидоз обнаруживали в 71–90% случаев [23]. Таким образом, можно считать доказанным тот факт, что причиной смерти лиц, проживших более 100 лет, во всех задокументированных случаях вскрытия являлся амилоидоз миокарда. В данной ситуации источником амилоида являлся тиреоглобулин [24].

Установлено, что заболевания, патогенез которых ранее никак не связывали с амилоидогенезом, также реализуются через локальное отложение этого белка в тканях. К примеру, причиной первичной открытоугольной глаукомы является отложение β -амилоида и τ -белка не только в ганглионарных волокнах сетчатки и аксонах зрительного нерва, но и в проводящих путях зрительного анализатора вплоть до коры головного мозга [25]. Через накопление амилоидного белка реализуется патогенез и ряда других заболеваний: бокового амиотрофического склероза, миозита с включениями [26], деменции с тельцами Леви [27],

синдромов Дауна [28] и Альцгеймера [29] и еще порядка 30 различных болезней [30]. Помимо прочего, установлено, что панкреатический гормон-антагонист инсулина амилин при образовании в избыточных количествах переходит в состояние амилоидного белка и откладывается в виде амилоидных депозитов в инсулярных островках, участвуя таким образом в патогенезе сахарного диабета 2-го типа [31]. В связи с вышесказанным, проблема амилоидогенеза выглядит гораздо шире, чем если учитывать только вторичный амилоидоз и известные наследственные его формы.

Способность амилоидных белков к преобразованию нормального белка очень напоминает поведение прионов. Нобелевский лауреат S.B. Prusiner, впервые изучивший роль прионовых белков в развитии губчатых энцефалопатий и предложивший термин «прион» (от англ. *protein* — белок и *infection* — инфекция), в эксперименте вызвал образование амилоидного белка у мышей путем инъекций амилоида, полученного от пациентов с болезнью Альцгеймера [32]. J.C. Watts и соавт. считают, что это свойство объединяет прионовые и амилоидные белки в один класс. Такого же мнения придерживается А.Ю. Чернов, работающий на модели амилоидных и прионовых белков дрожжей [32, 33], и некоторые другие авторы [34].

В связи с перечисленным выше исследование роли парабиохимических процессов, в т.ч. с участием ацетальдегида, в различных патологических процессах также является актуальной научной проблемой, решение которой позволит сформировать новый научный фронт с привлечением значительного числа исследователей для изучения роли неферментативных химических процессов в поддержании жизнедеятельности. Возможно, это позволит получить новые сведения о механизмах, приведших к зарождению жизни.

Таким образом, неферментативные реакции конъюгации бифункциональных биогенных веществ между собой и ксенобиотиками в условиях живого организма, их роль в образовании вторичных метаболитов в целом не изучены. Более того, сама научная проблема изучения парабиохимических реакций, включая токсикологический аспект, не сформулирована.

При исследовании параметаболизма ученые сталкиваются с рядом трудностей. Во-первых, тема не является трендовой, поскольку установление факта протекания таких реакций, на первый взгляд, не может быть научно перспективным в силу ряда причин:

- это, как правило, известные, не представляющие фундаментального интереса реакции;
- реакции не технологичны, т.е. их невозможно быстро коммерциализировать;
- продукты реакций обычно быстро извлекаются из крови в ткани, где прочно связываются с белком либо другими биологическими полимерами и становятся недоступными для исследования.

Во-вторых, поскольку параметаболизм генуинно не регулируемый процесс, его сложно подвергнуть медикаментозному воздействию: большинство известных лекарственных средств являются либо регуляторами ферментативной активности, либо непосредственно ферментами. Однако последнее обстоятельство как раз и предполагает создание нового поколения лекарственных препаратов с принципиально другими механизмами действия, а следовательно, это все-таки создает возможность коммерциализации данного научного направления.

Между тем, парабиохимические реакции необратимы (в отличие от ферментативных, которые отбирались при-

родой по принципу возможности организации множества отдельных реакций в многопетлевые гиперциклы):

- они извлекают из ферментативных метаболических путей часть субстратов, нарушая синхронизм метаболизма;
- приводят к образованию вторичных (часто неустановленных) метаболитов, как постоянных, так и транзиторных, обусловленных, например, приемом пищи, которые могут изменять регуляторные процессы;
- как минимум могут подвергать необычной (нефизиологичной) посттрансляционной модификации белки, меняя их функциональность и включенность в последующий ферментативный метаболизм;
- взаимодействуют с биологическими полимерами небелковой природы аналогично взаимодействию с белками, меняют их функциональность.

В целом эти процессы способны приводить к необратимому изменению структуры тканей и, как следствие, органов, соответственно, нарушая трофику клеток. Поскольку эти процессы протекают относительно медленно, но неизбежно, неудивительно, что параметаболизм считается одним из механизмов старения [10]. Более того, для белков установлена способность самостоятельно переукладываться в патологическую конформацию (дисфолдинг): это процесс, как правило, необратимый и приводящий к тяжелым смертельным заболеваниям (прионовые болезни). Дисфолдинг — параметаболический процесс, поскольку протекает без участия ферментов, но в то же время является аутокаталитическим, т.е. образовавшаяся молекула с патологической конформацией переукладывает белки с нормальной конформации

ей в патологическую. Небелковые полимеры, такие как различные гетерополисахариды, так же, как и белки, способны к образованию вторичной и третичной укладки, поскольку являются такой же углеродной цепью, но с большим числом степеней свободы, чем у белка, т.к. не имеют периодически расположенной пептидной связи. Возможно, что у них также могут иметься физиологические и патологические трехмерные конфигурации, но данные явления совсем не изучены.

Заключение

Установление роли параметаболических реакций в различных регуляторных физиологических и патологических процессах, механизмах старения организма, их взаимодействие с ферментативными системами, роль в поддержании гомеостаза и удалении конечных продуктов обмена и ксенобиотиков является актуальной научной проблемой.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lehn J.-M. Supramolecular Chemistry-Scope and Perspectives: Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1990; 29 (11): 1304–1319. Doi:10.1002/anie.199013041.
2. Pennisi E. Inching toward the 3D genome. *Science.* 2015; 347 (6217): 10. Doi: 10.1126/science.347.6217.10.
3. Lehn J.-M. Supramolecular chemistry: Concepts and perspectives. *VCH: Weinheim.* 1995. P 1–6.
4. Hammouda A.M., Mady G.E. Correction formula for carbamylated haemoglobin in diabetic uraemic patients. *Ann. Clin. Biochem.* 2001; 38 (Pt. 2): 115–119.
5. Maillard L.C. Genese des matieres proteiques et des matieres humiques: action de la glycérine et des sucres sur les acides amines. *Paris: Masson.* 1913. 220 p.
6. Wrodnigg T.M., Eder B. The Amadori and Heyns Rearrangements: Landmarks in the History of Carbohydrate Chemistry or Unrecognized Synthetic Opportunities? *Topics Curr. Chem.* 2001; 215: 115–152.
7. Ahmed N., Babaei-Jadidi R., Howell S.K., Beisswenger P.J., Thornalley P.J. Degradation products of proteins damaged by glycation, oxidation and nitration in clinical type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2005; 48: 1590–1603.
8. Babaei-Jadidi R., Karachalias N., Ahmed N., Battah S., Thornalley P.J. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes.* 2003; 52: 2110–2120.
9. Ansari N.A., Rashid H. The Nonenzymatic glycation of proteins: from diabetes to cancer. *Biomed. Chem. (Russia).* 2010; 56 (2): 168–178.
10. The scientific basis for healthy aging and antiaging processes. A. Sharman, J. Jumadilovper (eds.). *New York: Mary Ann Liebert, Inc.* 2011. 184 p.
11. Koenig B.S., Peterson C.M., Kilo C., Cerami A., Williamson J.R. Hemoglobin A1C as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes.* 1976; 25: 230–232.
12. Sell D.R., Lane M.A., Johnson W.A., Masoro E.J., Mock O.B., Reiser K.M., Fogarty J.F., Cutler R.G., Ingram D.K., Roth G.S., Monnier V.M. Longevity and the genetic determination of collagen glycoxidation kinetics in mammalian senescence. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1996; 93: 485–490.
13. Pat. No.: 2203087 USA, IPC A61K C07K Method and device for obtaining cell free substitute for red blood cells. R.E. Dewoskin, M.D. Doubleday (eds.). Applicant and patentee of the Northfield Laboratories. *NY Appl.* 27.03.1997, publ. 20.08.2000.
14. Mabuchi R., Kurita A., Miyoshi N., Yokoyama A., Furuta T., Goda T., Suwa Y., Kan T., Amagai T., Ohshima H. Analysis of N(e) ethyl lysine in human plasma proteins by gas chromatography negative ion chemical ionization/mass spectrometry as a biomarker for exposure to acetaldehyde and alcohol. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2012; 36 (6): 1013–1020.
15. Jang M.H., Piao X.L., Kim H.Y., Cho E.J., Baek S.H., Kwon S.W., Park J.H. Resveratrol oligomers from *Vitis amurensis* attenuate beta amyloid induced oxidative stress in PC12 cells. *Biol. Pharm. Bull.* 2007; 30: 1130–1134.
16. Savaskan E., Olivieri G., Meier F., Seifritz E., Wirz-Justice A., Muller-Spahn F. Red wine ingredient resveratrol protects from beta amyloid neurotoxicity. *Gerontology.* 2003; 49: 380–383.
17. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P. Golenkov A.C., Sheptuhina A.I. The comparative analysis of various amyloid models. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015. №1. C. 5–11.
18. Kozlov V.A., Golenkov A.C., Sapozhnikov S.P. Minor impurities consumption of alcohol as the cause of death of the population of Russia. *Narcology (Russia).* 2013; 9: 66–70.

19. Yakovleva L.M., Sapozhnikov S.P. Structural changes of the small intestine and absorption of chemical elements in experimental alcoholic intoxication. *Narcology* (Russia). 2012; 11: 9 (129): 44–47.
20. Semba R.D., Ferrucci L., Bartali B., Urfi-Sarda M., Zamora-Ros R., Sun K., Cherubini A., Bandinelli S., Andres-Lacueva C. Resveratrol levels and all cause mortality in older community dwelling adults. *JAMA Intern. Med.* 2014; 174 (7): 1077–1084.
21. Kozlov V.A., Novikov K.V., Mokeeva T.G., Kuz'mina S.A. Cyclocondensation of oxoacids with urea. *Russian J. General Chem.* 2013; 83 (7): 1467–1468.
22. Degli S., Nicholson D. An Introduction to *Metabolic Pathways*. New York. 1970. 310 p.
23. Kozlovskaya L.C., Rameev V.V., Sarkisova I.A. Amyloidosis in the elderly. *Clin. Med.: Scientific-Pract. J.* 2005; 83 (6): 12–20.
24. Leslie M. Searching for the secrets of the super old. *Science*. 2008; 321: 1764–1765.
25. Chiu K., So K.F., Chuen-Chung Ch. R. Progressive Neurodegeneration of Retina in Alzheimer's disease Are β -Amyloid Peptide and Tau New Pathological Factors in Glaucoma? *Glaucoma. Basic & Clin. Aspects*. 2013. URL: <http://www.intechopen.com/books/glaucoma-basic-and-clinical-aspects/progressive-neurodegeneration-of-retina-in-alzheimer-s-disease-are-amyloid-peptide-and-tau-new-patho> (available: 10.04.2015).
26. Vattani G., Nogalska A., King Engel W., D'Agostino C., Checler F., Askanas V. Amyloid beta 42 is preferentially accumulated in muscle fibers of patients with sporadic inclusion body myositis. *Acta Neuropathol.* 2009; 117 (5): 569–574.
27. Gomperts S.N., Rentz D.M., Moran E., Becker J.A., Locascio J.J., Klunk W.E., Mathis C.A., Elmaleh D.R., Shoup T., Fischman A.J., Hyman B.T., Growdon J.H., Johnson K.A. Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology*. 2008; 71 (12): 903–910.
28. Head E., Lott I.T. Down syndrome and beta-amyloid deposition. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17 (2): 95–100.
29. Irvine G.B., El-Agnaf O.M., Shankar G.M., Walsh D.M. Protein aggregation in the brain: the molecular basis for Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Mol. Med.* 2008; 14: 451–464.
30. Luheshi L.V., Dobson C.M. Bridging the gap: from protein misfolding to protein misfolding diseases. *FEBS Lett.* 2009; 583: 2581–2586.
31. Nakazato M., Matsukura S. New Type of Amyloidosis b) Islet Amyloid Polypeptide (IAPP/Amylin) in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Int. Med.* 1993; 32 (12): 928–929.
32. Watts J.C., Condello C., Stöhr J., Oehler A., Lee J., De Armond S.J., Lannfelt L., Ingelsson M., Giles K., Prusiner S.B. Serial propagation of distinct strains of A β prions from Alzheimer's disease patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014; 111 (28): 10323–10328.
33. Chernoff Y.O. Protein heredity and evolution. In: Charles Darwin and modern biology. E'I. Kolchinskii, A.A. Fedotova (eds.). *Sf. Petersburg: Nestor-Istoriia*. 2010. P. 76–94.
34. Kim J.I., Cali I., Surewicz K., Kong Q., Raymond G.J., Atarashi R., Race B., Qing L., Gambetti P., Caughey B., Surewicz W.K. Mammalian prions generated from bacterially expressed prion protein in the absence of any mammalian cofactors. *J. Biol. Chem.* 2010; 285: 14083–14087.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Козлов Вадим Авенирович, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии ЧувГУ им. И.Н. Ульянова

Адрес: 428015, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский пр-т, д. 45, **тел.:** +7 (8352) 45-26-73,
e-mail: pooh12@yandex.ru

Сапожников Сергей Павлович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии ЧувГУ им. И.Н. Ульянова

Адрес: 428015, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский пр-т, д. 45, **тел.:** +7 (8352) 45-26-73,
e-mail: adaptagon@mail.ru

Шептухина Алена Игоревна, студентка 5-го курса медицинского факультета ЧувГУ им. И.Н. Ульянова

Адрес: 428015, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский пр-т, д. 45, **тел.:** +7 (8352) 45-26-73,
e-mail: priffetik@bk.ru

Голенков Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, медицинской психологии и неврологии ЧувГУ им. И.Н. Ульянова

Адрес: 428015, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский пр-т, д. 45, **тел.:** +7 (8352) 45-26-73,
e-mail: golenkova@inbox.ru

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 капель (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 клико-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 структуропостроения, 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 постарение 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. Vladimirovskiy 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, имеющей 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

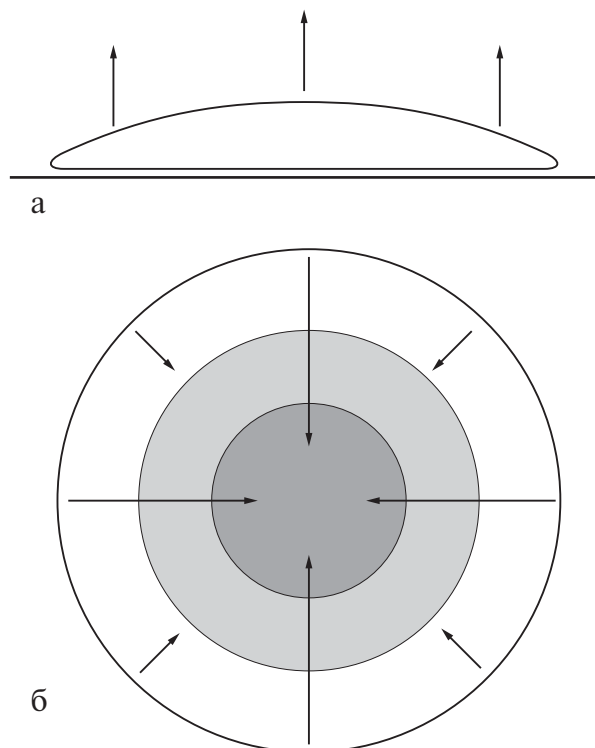


Рис. 1. Схема дегидратации капли биологической жидкости. Примечание. а — сагиттальный разрез; б — вид сверху.