

УДК 616-092

Значение минерализации токсических метаболитов в обеспечении физиологического старения и долголетия человека

Шатохина С.Н., Уварова Д.С., Шабалин В.Н.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Актуальность. Долголетие человека с высоким качеством жизни является одной из наиболее важных проблем мирового значения. Долгожители представляют собой биологическую элиту человеческой популяции, что заставляет проводить углублённые исследования факторов, обеспечивающих физиологическое старение и долголетие человека. Одним из таких факторов является способность организма нейтрализовать токсические свойства метаболитов посредством минерализации.

Цель: выявить биологические особенности организма долгожителей по критерию соотношения показателей эндогенной интоксикации и минерализации эндотоксинов по сравнению с пациентами среднего, пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы. Материалом для исследования являлись биологические жидкости (сыворотка крови, моча, ротовая жидкость). В качестве основного применён метод клиновидной дегидратации биологических жидкостей. Как вспомогательные использованы методы: определение молекул средней массы в сыворотке крови; определение высокомолекулярной фракции циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови и метод рентгеноспектрального микроанализа структур твёрдой фазы мочи и ротовой жидкости.

Результаты. Установлено, что естественное возрастное увеличение количества токсических метаболитов в организме человека значительно опережает повышение нейтрализующей токсина биоминерализационной активности. Однако пациенты старше 85 лет представляют исключение из этой закономерности: рост биоминерализационной активности в данной возрастной группе адекватен росту эндогенной интоксикации. Это обеспечивает более высокую резистентность организма к токсическим метаболитам и определяет большую продолжительность жизни.

Заключение. Структура фаций биологических жидкостей даёт возможность интегрально оценивать текущей уровень эндогенной интоксикации в соотношении с биоминерализационной активностью организма.

Ключевые слова: долголетие; эндогенная интоксикация; биоминерализация; структуры твёрдой фазы биологических жидкостей.

Для цитирования: Шатохина С.Н., Уварова Д.С., Шабалин В.Н. Значение минерализации токсических метаболитов в обеспечении физиологического старения и долголетия человека. *Патогенез.* 2020; 18(1): 65-73.

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.65-73

Для корреспонденции: Шатохина Светлана Николаевна, e-mail: sv_n@list.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 12.11.2019.

Importance of toxic metabolite mineralization in ensuring physiological aging and human longevity

Shatokhina S.N., Uvarova D.S., Shabalin V.N.

Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Background. Longevity with a high quality of life is one of the most important goals of global significance. Centenarians represent a biological elite of the human population, which encourages conducting in-depth studies of factors that provide physiological aging and longevity of people. One of these factors is the body's ability to neutralize toxicity of metabolites through mineralization.

Aim. To identify biological characteristics of a long-liver's body by the criterion of intoxication to endotoxin mineralization ratio as compared to patients of middle, elderly, and senile age.

Methods. Coneiform dehydration of biological fluids was used as the main method. Auxiliary methods included determination of middle molecules in blood serum; determination of high-molecular fraction of circulating immune complexes in blood serum; and the x-ray spectral microanalysis of urine and oral fluid.

Results. The natural, age-related increase in the number of toxic metabolites in the human body significantly precedes the increase in toxin-neutralizing biomineralization activity. However, centenarians (patients older than 85) are an exception to this pattern: in this age group, the growth of biomineralization activity is adequate to the growth of endogenous intoxication. This provides a higher resistance of the body to toxic metabolites and determines a longer life expectancy.

Conclusion. The structure of facies of biological fluids allows integral evaluation of the current level of endogenous intoxication in relation to the biomineralization activity in the body. Long-livers were shown to have a higher ability to neutralize endotoxins through biomineralization, which provides them with a longer lifespan.

Keywords: longevity; endogenous intoxication; biomineralization; solid phase structures of biological fluids.

For citation: Shatokhina S.N., Uvarova D.S., Shabalin V.N. [Importance of toxic metabolite mineralization in ensuring physiological aging and human longevity]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(1): 65-73. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.65-73

For correspondence: Shatokhina Svetlana Nikolayevna, e-mail: sv_n@list.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 12.11.2019.

Введение

Обеспечение долголетия с высоким качеством жизни человека является основной задачей не только здравоохранения, но и многих других сфер деятельности государственных и международных организаций. Долгожителей можно считать биологической элитой человеческой популяции, т.к. генетические особенности обеспечивают им высокий базовый уровень приспособляемости к изменяющимся условиям окружающей среды, а образ жизни формирует оптимальное состояние организма по отношению к текущим воздействиям факторов внешней и внутренней среды. Всё это заставляет более внимательно изучать особенности функций жизненно важных систем и физиологические резервы организма долгожителей с целью выявления механизмов, препятствующих патологическим отклонениям в жизнедеятельности организма, укорочению сроков жизни, снижению трудоспособности и ранней возрастной инвалидизации.

В этой связи следует отметить, что гипотеза о первопричине эндогенной интоксикации (ЭИ) в развитии значительного количества заболеваний признаётся большинством врачей [1]. В физиологических условиях днём и ночью в режиме *non-stop* происходит образование, нейтрализация и выведение токсических метаболитов из организма. Однако при недостаточности механизмов нейтрализации токсинов, они накапливаются в клетках, окологлазочной жидкости, лимфе, соединительной ткани, сыворотке крови, в тканях различных органов. Это накопление клинически проявляется в виде т.н. «синдрома хронической усталости». Неопределённость данного состояния побуждает пациента и врача обращаться к применению всевозможных лекарственных средств, что может ещё более усиливать токсическую нагрузку на организм [2, 3].

ЭИ представляет собой самоотравление организма продуктами метаболизма. Такими продуктами могут быть как элементы тканей самого организма, так и микроорганизмов, которые составляют его естественную микрофлору [4]. Приводятся разные данные по количеству содержащему микроорганизмы в кишечнике человека: от $0,5 \times 10^{14}$ до 1×10^{14} микроорганизмов, что, соответственно, в 1,3-10 раз больше, чем суммарное количество собственных клеток организма хозяина [5, 6].

Важную роль в развитии ЭИ играют молекулы средней массы (МСМ), представленные, в основном,

олигопептидами с ММ 500-5000 Д. Эти молекулы занимают промежуточное (среднее) положение по своей молекулярной массе между простыми веществами (мочевина, креатинин, билирубин и др.) и белками. Группа МСМ состоит, по меньшей мере, из 30 пептидов с установленной биологической активностью [7]. Существенная особенность МСМ заключается в их высокой биологической активности. Они угнетают процессы биосинтеза белка, снижают активность ряда ферментов, подавляют процессы окисления и фосфорилирования, вызывают иммунодепрессии и пр. [8]. Проявления ЭИ зависят от физико-химических свойств токсических веществ и их сродства к определенным органам, физиологическим системам, тканям, субклеточным структурам, рецепторам, ферментам и пр. [9].

Безусловно, на развитие ЭИ влияют и экзогенные факторы, такие, как неадекватное питание, негативная экология, недостаточная физическая активность человека, стрессы, курение, избыточное применение лекарственных средств и пр.

В настоящее время для определения степени интоксикации используют ряд рутинных методик: лейкоцитарный индекс интоксикации, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), парамецийный тест, гематологический показатель интоксикации [10]. Однако эти тесты применяются в основном при острых заболеваниях специфического генеза и мало информативны при определении общего уровня интоксикации у практически здоровых людей, больных с вялотекущими хроническими заболеваниями, а также при возраст-ассоциированной ЭИ. Определение ЭИ по уровню МСМ даёт более точные результаты, тем не менее, необходимо учитывать, что общая ЭИ определяется не только МСМ, но и множеством других факторов. Таким образом, ни один из рутинных тестов не даёт полной информации о суммарном уровне интоксикации, а лишь о её отдельных составляющих.

Но главное даже не в этом! Перефразируя известное выражение Ганса Селье «стресс, это не то, что действует на организм, а то, как отвечает организм на это действие», можно сказать, что не уровень эндотоксинов определяет патологическое состояние организма, а то, насколько эффективно в организме работают механизмы детоксикации. Однако ни одна из существующих методик не может определять интегральную детоксикационную активность организма. Такую

возможность предоставляет только анализ структуры плёнок твёрдой фазы биологических жидкостей (БЖ) – «фаций», получаемых методом клиновидной дегидратации (технология «Литос-система») [11].

Учитывая изложенное, нами была поставлена цель: выявить биологические особенности организма долгожителей по критерию соотношения показателей ЭИ и минерализации эндотоксинов по сравнению с пациентами среднего, пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились 240 пациентов четырех возрастных групп по 60 человек в каждой: группа среднего возраста ($49,1 \pm 3,2$ лет), из них женщин – 40, мужчин – 20; группа пожилого возраста ($67,3 \pm 2,6$ лет), из них женщин – 40, мужчин – 20; группа старческого возраста ($78,5 \pm 4,2$ лет), из них женщин – 45, мужчин – 17; группа долгожителей ($89,3 \pm 4,2$ лет), из них женщин – 44, мужчин – 16. Пациенты среднего возраста были выбраны в качестве группы сравнения.

Поскольку биологические границы долголетия не имеют каких-либо чётких маркёров, в индивидуальном плане они широко размыты и часто дифференцируются в зависимости от характера исследования [12], общепринятого решения о возрасте долгожителя в мире нет. На семинаре Европейского регионального бюро ВОЗ (Киев, 1963) было принято решение считать возраст долгожителя 90 лет и старше. Этим решением руководствуются многие исследователи. Однако это решение не имеет статуса обязательного документа ВОЗ. Долгожителями в ряде странах считаются люди в возрасте 80 лет и старше. В США долгожителем является человек, достигший 85 лет [13], а в России, по мнению некоторых экспертов, – 80 лет [14]. В связи с изложенным, в своей работе в качестве долгожителей мы взяли из нашей базы данных обследованных пациентов старше 85 лет.

Критерии отбора пациентов: определённый возраст и отсутствие остро протекающих патологических процессов. Пациенты среднего возраста были практически здоровыми. У пациентов старших возрастных групп диагностированы: артериальная гипертония, хроническая ишемия головного мозга без когнитивных нарушений, остеохондроз, стенокардия. Показатели morbidity были следующие: у пожилых – $5,6 \pm 0,6$; старых – $7,2 \pm 0,5$ и долгожителей – $6,4 \pm 0,4$.

Материал для исследования: сыворотка крови (СК), моча и ротовая жидкость (РЖ). Ротовая жидкость включает в себя: секрет слюнных желез, секрет слизистых желез, содержимое парадонтальных карманов, десневую жидкость, десквамированный эпителий, детрит мигрирующих в полость рта лейкоцитов, остатки пищевых продуктов [15]. РЖ собирали утром, натощак, в объёме 1,0–1,5 мл в пробирку Эппендорфа, центрифугировалась при 3000 об/мин в течение 10 минут, исследовалась надосадочная жидкость.

Кровь брали натощак путём венопункции, в сухую пробирку (без консерванта) в объёме 1–2 мл. После свёртывания СК отделялась от сгустка, переносилась в другую пробирку и оставлялась на сутки при 5°C . Мочу, выделенную за ночь, пациент собирал в одну чистую ёмкость и из всего объёма 5–10 мл предоставлял для исследования.

Методы общеклинического анализа БЖ [16, 17] и специальные методы лабораторного исследования (изложены ниже).

Метод клиновидной дегидратации биологических жидкостей. Капля биологической жидкости (0,02 мл) наносится на поверхность специальной тест-карты диагностического набора «Литос-система» (регистрационное удостоверение № ФСР 2008/02488 от 29 апреля 2008 г.). Заполненные тест-карты помещаются в дегидратационный шкаф при температуре 25°C и относительной влажности 55%. Период высыхания капель составлял 18–20 часов. Высушенная капля биологической жидкости носит название «фация» (от лат. *facies* – лицо, образ). Анализ структуры фаций проводился с помощью стереомикроскопа MZ12 фирмы «Leica» при обычной микроскопии и в скрещенных поляризаторах при увеличениях в интервале от $\times 10$ до $\times 160$.

Определение молекул средней массы (МСМ) в СК проводили по методике Н.И. Габриэлян и В.И. Липатовой [18].

Высокомолекулярную фракцию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в СК определяли по методу В. Гашковой [19].

Метод рентгеноспектрального микроанализа (РСМА) фаций мочи и РЖ проводился с помощью электронно-зондового микроанализатора Jeol Superprobe JXA 8100 (Япония). Фации мочи и ротовой жидкости готовили на тест картах (ТК-1) набора Литос-система – на подложке из алюминия. Содержание (в %) химических элементов в зонах фаций мочи и РЖ устанавливали при рабочем напряжении 10–15 кВ и токе электронного зонда $1,0\text{--}1,5 \times 10$ А. Время набора импульсов составляло 60–100 с. Элементный состав изучаемых объектов исследовали во вторичных электронах, а также использовали съемку в характеристическом рентгеновском излучении присутствующих элементов при увеличениях до $\times 1000$. В качестве анализируемых линий были выбраны Са, Р, К, Na, Cl, S, Si, Mg. Полученные значения интегральных интенсивностей в импульсах (энергия электромагнитного излучения) указанных линий рентгеновского характеристического спектра нормировали на 100. Относительное содержание химических элементов в различных зонах фаций РЖ и мочи проводилось как по площадям, так и в отдельных точках электронно-зондовым способом.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью стандартных пакетов MS Excel 2010 и Statistica 10. Вычислялась средняя арифметическая (M), ошибка средней (m). Отличия счита-

лись достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов измерения концентрации химических элементов методом РСМА проводили с применением системы LinK QX2000 фирмы Link Analytical Limited (Англия).

Результаты исследования

Обследование 240 пациентов, проведенные общеклиническими лабораторными методами, не выявили значительных отклонений от референтных возрастных показателей, что соответствовало требованиям отбора пациентов для настоящего исследования. Исследование СК, мочи и РЖ методом клиновидной дегидратации показало достаточно чёткую зависимость структуры их фаций от возраста обследуемых пациентов. Особенности структуры БЖ с учётом половых различий не исследовались ввиду ограниченного числа долгожителей в нашей базе.

Фации СК всех 240 обследованных пациентов по совпадению основных элементов структуропостроения и с учётом структурных различий были разделены на 4 типа (рис. 1).

Нормотип создаётся в результате системной самоорганизации СК при подавляющем количестве физиологически структурированных молекул белка, что формирует радиальную симметрию фации. Асимметричный тип создаётся при умеренной концентрации

эндотоксинов, что нарушает симметрию структуры фации. Расслоенный тип образуется при высокой концентрации эндотоксинов, которые формируют свою систему и отделяют себя от физиологических структур органических молекул. Нормотип долгожителя – особая структура фации СК, сохраняющая радиальную симметрию (гармонию молекулярного взаимодействия) в результате активной минерализации эндотоксинов. Распределение перечисленных типов фаций СК по возрастным группам представлено в табл. 1.

Данные, представленные в табл. 1, показывают значительные различия распределения типов фаций СК по возрастным группам пациентов. Асимметричный тип фации указывает на умеренно выраженную аутоинтоксикацию организма. Наиболее часто он встречается у пациентов пожилого возраста (60%), и значительно реже – у пациентов старческого возраста и долгожителей. У долгожителей обычный нормотип не встречается, однако он замещён нормотипом долгожителя (75%), структура которого имеет сходство с основным нормотипом, но отличается слабовыраженным расслоением фации и большим числом радиальных трещин.

Выраженные возрастные различия демонстрирует расслоенный тип фации СК. Его образование объясняется наличием в СК двух независимых структурно различных систем органических молекул: физиологической и патологической. Этот тип фации СК указы-

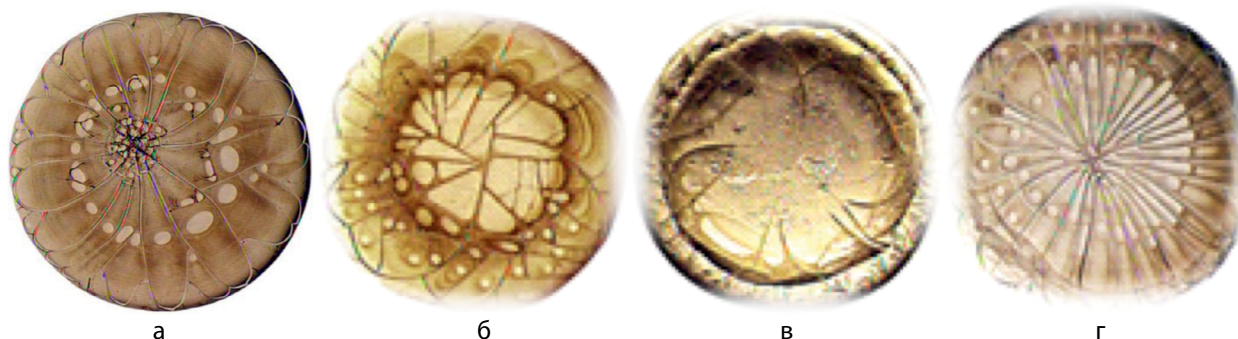


Рис. 1. Типовые структуры фаций сыворотки крови: а – нормотип; б – асимметричный тип; в – расслоенный тип; г – нормотип долгожителя.

Таблица 1

Распределение типов фаций сыворотки крови в различных возрастных группах

Возрастные группы	Типы фаций сыворотки крови			
	Нормотип	Асимметричный	Расслоенный	Нормотип долгожителя
Средний возраст ($n = 60$)	51 (85,0%)	9 (15,0%)	0	0
Пожилые ($n = 60$)	15 (25,0%)	36 (60,0%)	9 (15,0%)	0
Старческий возраст ($n = 60$)	6 (10,0%)	15 (25,0%)	39 (65,0%)	0
Долгожители ($n = 60$)	0	11 (18,3%)	4 (6,7%) *	45 (75,0%)

Примечание: * – различия в частоте встречаемости фаций расслоенного типа в группах долгожителей и старческого возраста статистически значимы ($p < 0,05$ по критерию χ^2).

вает на значительный уровень эндотоксинов в организме. Наиболее часто он выявляется в группе людей старческого возраста (65%), в то время как в группе долгожителей – только у 6,7% пациентов. Это наиболее интересный факт, установленный нами, который показывает, что из старческой возрастной группы в группу долгожителей в подавляющем большинстве переходят пациенты, не имеющие расслоенной фазии СК. То есть человек со значительным уровнем аутоинтоксикации имеет мало шансов стать долгожителем.

Сопоставление результатов выраженности ЭИ у пациентов старших возрастных групп, полученных методом клиновидной дегидратации СК, с данными содержания МСМ и показателями высокомолекулярной фракции ЦИК, выявило их соответствие: у пациентов старческого возраста в плазме крови увеличено по отношению к нормальным показателям (средний возраст) содержание обеих фракций МСМ (коротковолновой – на 36%, длинноволновой – на 72%), а высокомолекулярной фракции ЦИК – на 16%. В то же время у пожилых людей и долгожителей ЭИ была слабо выраженной: увеличено содержание лишь длинноволновой фракции МСМ – на 47% и 49%, а высокомолекулярной фракции ЦИК – на 6,8% и 9,5%, соответственно (табл. 2).

Фазии мочи исследовали при микроскопии в поляризованном свете. В соответствии с особенностями

структуры фазии они были разделены на 4 типа: кристаллический (норма), аморфно-кристаллический, аморфный и нормотип долгожителя (рис. 2).

Возрастное распределение этих типов фазии мочи имело значительное сходство с распределением типов фазии СК, однако имелись и отличия (табл. 3).

Данные табл. 3 показывают, что у всех представителей среднего возраста определялся только нормотип фазии мочи, у пожилых примерно в равных соотношениях встречались кристаллический и аморфно-кристаллический типы (46,7% и 50%, соответственно). Фазии мочи пациентов старческого возраста на 70% были представлены аморфным типом, т.е. с наличием высокого уровня органической неминерализованной компоненты. Это указывало на низкую способность организма переводить продукты катаболизма в инертные органо-минеральные агрегаты, что приводит к выраженной ЭИ.

Наибольший интерес представляло соотношение встречаемости аморфного типа фазии мочи между старческой группой (70%) и долгожителями (5%). Такое соотношение свидетельствует о том, что в группу долгожителей из старческой группы редко переходят пациенты с аморфным типом фазии мочи. Для большинства долгожителей (65%) характерен особый тип фазии с минерализованными токсическими продуктами. То есть, долго-

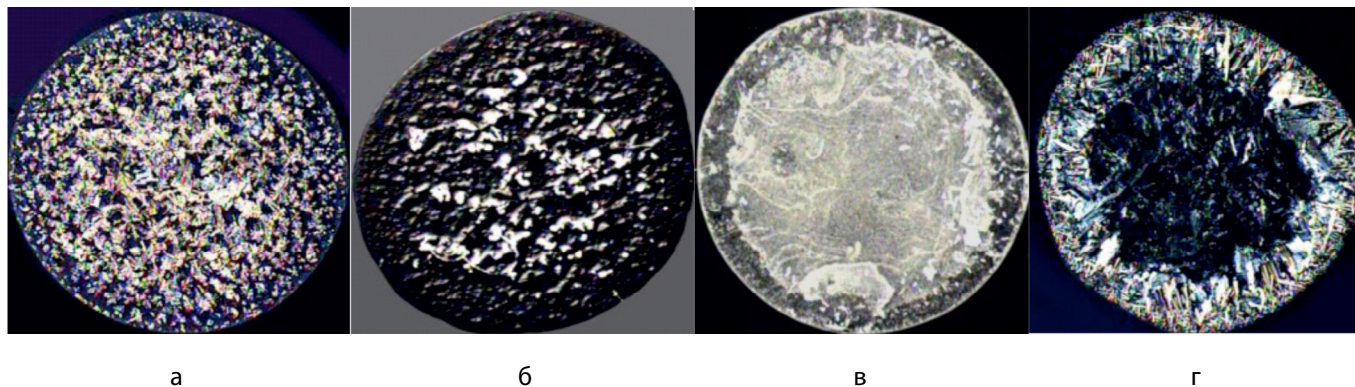


Рис. 2. Типовые структуры фазии мочи: а – нормотип; б – аморфно-кристаллический; в – аморфный тип; г – нормотип долгожителя.

Таблица 2

Показатели эндогенной интоксикации в сыворотке крови различных возрастных групп

Возрастные группы	Молекулы средней массы (опт. ед.)		Циркулирующие иммунные комплексы (высокомолекулярная фракция)
	$\lambda = 254 \text{ нм}$	$\lambda = 280 \text{ нм}$	
Средний возраст ($n = 60$)	$0,240 \pm 0,020$	$0,210 \pm 0,020$	$0,073 \pm 0,007$
Пожилые ($n = 60$)	$0,248 \pm 0,020$	$0,308 \pm 0,024$	$0,078 \pm 0,010$
Старческий возраст ($n = 60$)	$0,326 \pm 0,030$	$0,361 \pm 0,032$	$0,085 \pm 0,020$
Долгожители ($n = 60$)	$0,252 \pm 0,021$ *	$0,312 \pm 0,022$ *	$0,080 \pm 0,010$ *

Примечание: * – различия показателей МСМ и ЦИК в группах долгожителей и старческого возраста статистически значимы ($p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента).

жителями становятся только те люди, организм которых активно противодействует ЭИ, хотя его механизмы минерализации эндотоксинов отличаются от механизмов, свойственных среднему и пожилому возрасту, что выражается в особой структуре фации мочи.

Следует отметить, что специфика минерально-органических агрегатов определяется тем, что в организме физические и химические законы тесно взаимодействуют с биохимическими процессами [20, 21]. Неорганические материалы, участвующие в процессе биоминерализации, представлены в большинстве случаев кальцием [22]. Полученные нами результаты РСМА показывают, что центральная зона фаций мочи долгожителей выполнена солями натрия и хлора, а сера и фосфор (элементы органики) – сосредоточены преимущественно в краевой зоне. При этом концентрация кальция в краевой зоне значительно выше, чем в центральной. Таким образом, полученные результаты указывают на высокую активность механизмов биоминерализации у долгожителей.

Фации РЖ по особенностям структуры были также разделены на 4 аналоговых типа: нормотип, частично минерализованный тип, аморфный тип и нормотип долгожителя (рис. 3).

Результаты распределения указанных типов фаций по возрастным группам представлены в табл. 4.

Данные табл. 4 показывают, что преобладающим типом фаций РЖ у пациентов старческого возраста

являлся аморфный тип (73,3%). Он характеризовался наличием аморфизированной субстанции в виде мелких глыбок серовато-коричневого цвета и более крупных аморфных пигментированных агрегатов, расположенных, в основном, в центральной зоне фации. Нормотип и частично минерализованный тип были выявлены лишь у 6,7% и 15% соответственно, а нормотип долгожителя – у 5,0% представителей старческой группы. Таким образом, у большинства пациентов старческой возрастной группы особенность фации РЖ состоит в том, что в них органическая составляющая значительно преобладает по сравнению с солевой. В результате вся фация представлена аморфизированной, т.е. неминерализованной органической субстанцией. Это свидетельствует о высокой ЭИ.

Фации РЖ у 68,3% долгожителей были представлены нормотипом долгожителя, в 23,3% – частично минерализованным типом, а нормотип и деминерализованный тип выявлены у 1,7% и 6,7%, соответственно. Обращает на себя внимание, что фации РЖ пациентов среднего возраста и долгожителей имели четкий белковый валик с единичными широкими трещинами. Такая картина свидетельствовала о выраженном осмотическо-онкотическом градиенте растворённых веществ в РЖ, что обеспечивало вытеснение физиологически структурированных белков в краевую зону фации. В фациях РЖ большинства долгожителей также была

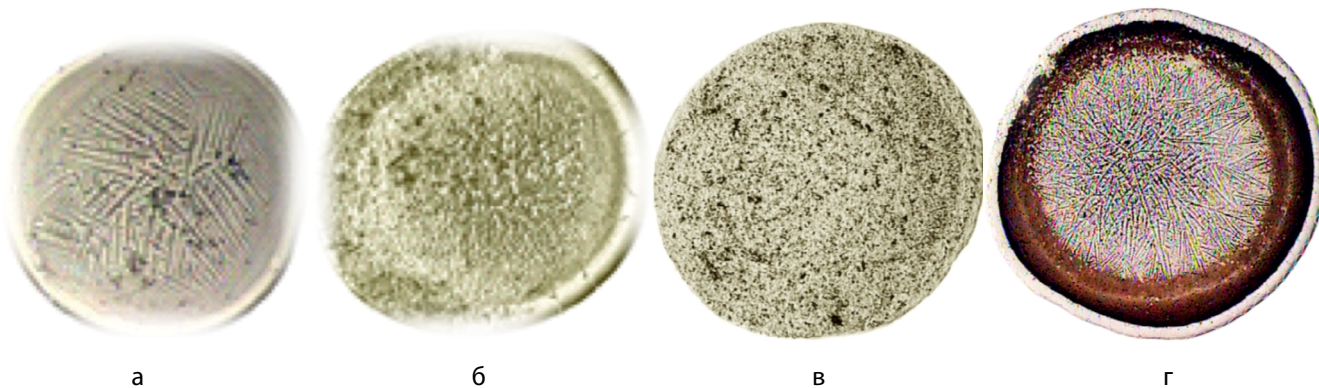


Рис. 3. Типовые структуры фаций ротовой жидкости: а – нормотип; б – частично минерализованный тип; в – аморфный тип; г – нормотип долгожителя.

Таблица 3

Распределение типов фаций мочи в различных возрастных группах

Возрастные группы	Типы фаций мочи			
	Кристаллический (нормотип)	Аморфно кристаллический	Аморфный	Нормотип долгожителя
Средний возраст (n = 60)	60 (100%)	0	0	0
Пожилые (n = 60)	28 (46,7%)	30 (50,0%)	2 (3,3%)	0
Старческий возраст (n = 60)	6 (10,0%)	12 (20,0%)	42 (70,0%)	0
Долгожители (n = 60)	0	18 (30,0%)	3 (5,0%)*	39 (65,0%)

Примечание: * – различия в частоте встречаемости фаций аморфного типа в группах долгожителей и старческого возраста статистически значимы ($p < 0,05$ по критерию χ^2).

выявлена существенная особенность. Она представляла собой наличие широкой промежуточной зоны пигментной субстанции серо-коричневатого цвета. Такая картина свидетельствовала о повышенной возрастной активности катаболизма, а также о значительной деструкции тканей ротовой полости в результате хронических воспалительных процессов, осложненных явлениями дисбиоза слизистой в результате приема различных медикаментозных препаратов, воздействия химических элементов съемных и несъемных протезов и полимерных пломбирочных материалов и др. Вместе с тем, биоминерализация токсических метаболитов в тканях ротовой полости у долгожителей имела высокую активность, что не позволяло этим продуктам реабсорбироваться, в результате они оставались в ротовой жидкости и формировали в её фации пигментную зону.

Относительное (в %) содержание химических элементов в различных зонах фаций РЖ, выявленных методом РСМА, показало, что концентрация серы и кальция возрастала пропорционально возрасту: группа среднего возраста S – 5,0%; Ca – 10,3%; группа пожилого возраста S – 7,3%; Ca – 14,0%; группа старческого возраста S – 9,5%; Ca 18,3%; долгожители S – 9,4%; Ca – 21,7%. То есть, по мере естественного возрастного увеличения катаболизма в организме растёт и уровень кальция – солевого блокатора токсических продуктов. При этом содержание кальция по отношению к сере в РЖ долгожителей было существенно выше по сравнению с аналогичными данными представителей старческой группы. Наиболее высокая концентрация органических продуктов и кальция выявлялась в промежуточной (пигментированной) зоне фаций РЖ долгожителей: серы – 11,1, кальция – 23,4.

Сравнительный анализ полученных нами результатов исследования мочи и РЖ с результатами других методов мы не проводили ввиду их отсутствия.

Обсуждение

Таким образом, морфологическая картина фаций мочи и РЖ пациентов старших возрастных групп ха-

рактеризуется увеличением доли органической составляющей по мере повышения возраста пациентов. Однако такой вектор заканчивается на представителях старческой возрастной группы. У большинства долгожителей имеются возрастные отличия в структуропостроении фаций, обусловленные особым распределением изотропных и анизотропных кристаллов солей, направленных на перевод органического детрита в инертные формы и подавление ЭИ. Следует отметить, что если в структурировании фаций мочи и РЖ основную роль играют соли ввиду их мощного осмотического потенциала, то фации СК строятся по другим принципам. Значительное количественное преобладание органических веществ, растворенных в СК, подавляет активность солевых компонент. Поэтому в СК правила структуропостроения фации диктуют белковые молекулы. В результате о биоминерализации эндотоксинов в СК мы можем судить лишь по форме фаций, а сами биокристаллические образования скрыты в белковой массе.

До недавнего времени с морфологических позиций оценивались только клеточные ткани. В то же время известно, что поведение белков всецело определяется исключительной, присущей только им пространственной структурной организацией. Способность к пространственной самоорганизации и обретению определенной молекулярной структуры – самая яркая особенность белков. Используя эту особенность, нами был разработан метод клиновидной дегидратации, обеспечивающий условия для системной организации биологических жидкостей [11]. Этот метод открыл возможность изучать морфологическое строение биологических жидкостей путём перевода их в твёрдую фазу и получать качественно новую диагностическую информацию, которая не доступна другим лабораторным методам.

Было установлено, что если в группах людей пожилого и старческого возраста показатель ЭИ повышался, а активность минерализации эндотоксинов снижалась, то в группе долгожителей наблюдались процессы иного рода. А именно:

1) в биологических жидкостях большинства пациентов группы долгожителей обнаруживались особые

Таблица 4

Распределение типов фаций ротовой жидкости в различных возрастных группах

Возрастные группы	Типы фаций ротовой жидкости			
	Нормотип	Частично минерализованный	Аморфный	Нормотип долгожителя
Средний возраст (n = 60)	49 (81,7%)	7 (11,6%)	4 (6,7%)	0
Пожилые (n = 60)	21 (35,0%)	27 (45,0%)	11 (18,3%)	1 (1,7%)
Старческий возраст (n = 60)	4 (6,7%)	9 (15,0%)	44 (73,3%)	3 (5,0%)
Долгожители (n = 60)	1 (1,7%)	14 (23,3%)	4 (6,7%)*	41 (68,3%)

Примечание: * – различия в частоте встречаемости фаций аморфного типа в группах долгожителей и старческого возраста статистически значимы ($p < 0,05$ по критерию χ^2).

структуры, по своей форме частично совпадающие со структурами нормотипа (нормотип долгожителя);

2) частота встречаемости структур, указывающих на высокую степень эндогенной интоксикации (расслоенный тип фаций сыворотки крови и аморфный тип фаций мочи и ротовой жидкости) у долгожителей была значительно ниже, чем у пациентов старческой группы.

Статистическое сравнение показателей фаций БЖ, указывающих на высокую ЭИ (расслоенный – сыворотка крови, аморфный – для ротовой жидкости и мочи) свидетельствует о высоком различии их уровня в старческой возрастной группе и группе долгожителей. Поскольку все долгожители являются выходцами из старческой группы, полученные данные показывают, что переход в группу долгожителей человеку обеспечивает, как правило, низкая концентрация в организме продуктов эндогенной интоксикации.

Безусловно, возможность долгожительства определяют многие факторы – и генетические (в том числе, половые) различия, уровень соматической и интеллектуальной активности, питание, гигиена, текущие и ранее перенесенные заболевания, лекарственные средства и пр. Однако, следует подчеркнуть, что эндогенная интоксикация является интегральным показателем, который формируется в результате суммарного действия всех упомянутых факторов, определяющих продолжительность жизни человека. При этом способность организма нейтрализовать эндотоксины является одним из важнейших условий долголетия. Полагаем, что проведенные исследования выявили основные биологические (соматические) причины долголетия и носят принципиальную новизну.

Проведенные исследования показали, что концентрация токсических продуктов в организме повышается по мере увеличения возраста пациентов. К настоящему времени доказано, что дегенеративно-дистрофические процессы в организме сопровождаются биоминерализацией – приспособительным механизмом, направленным на перевод токсических метаболитов в инертные минерализованные агрегаты [23]. В целом с помощью данного механизма организм обеспечивает общую и локальную защиту своих тканей от действия токсических факторов [24]. При нормальном метаболизме динамическое взаимодействие минеральных и органических структур в тканях уравновешено. При старении и патологических состояниях тканей проявляется недостаточная активность биоминерализации по отношению к возрастающему количеству метаболитов, что и приводит к эндогенной интоксикации. В результате, по мере увеличения возраста человека, происходит изменение структуры фаций БЖ, связанной с нарушением гармонии их системного строения. Данный признак указывает на дисбаланс в соотношении физиологического и патологического пула белковых и других органических молекул. Однако у большинства долгожителей сохраняется гармоничное строение фаций биологических жидкостей, что

указывает на их более высокую способность к нейтрализации эндотоксинов. Метод клиновидной дегидратации позволяет фиксировать изменения в структуре фаций биологических жидкостей и осуществлять их визуальный анализ.

Заключение

Таким образом, структура фаций БЖ даёт возможность интегрально оценивать текущий уровень ЭИ в соотношении с биоминерализационной активностью организма. Установлено, что долгожители обладают более высокой способностью нейтрализовать эндотоксины посредством биоминерализации, что обеспечивает им большую продолжительность жизни. Дальнейшее использование в практике здравоохранения метода клиновидной дегидратации БЖ для создания наиболее эффективных персонализированных программ очистки организма от токсинов в целях профилактики ускоренного старения и преждевременной смерти, даст возможность значительно увеличить продолжительность жизни населения.

Список литературы

1. Барканов В.Б., Калашникова С.А., Горячев А.Н. Морфологическая диагностика эндогенной интоксикации с использованием биохимических маркеров. *Вестник новых медицинских технологий*. 2015; 22(1): 56-60. DOI: 10.12737/9078
2. Афанасьева Г.А., Чеснокова Н.П., Кудин Г.Б., Фадеева Н.А. О патогенетической взаимосвязи характера метаболических сдвигов и степени выраженности аутоинтоксикации при воздействии токсинов чуждого микроба. *Успехи современного естествознания*. 2006; 12: 41.
3. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; 3: 3-8.
4. Кнышова Л.П., Яковлев А.Т., Ларионов С.С. Экзо- и эндогенные этиологические факторы нарушения микробиоценоза. *Современные инновации*. 2016; 5(7): 53-57.
5. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Потехина Т.В., Младенческие колики – новый взгляд на старую проблему. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2015; 94(1): 137-144.
6. Sender R., Fuchs Sh., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*. 2016; 14 (8), e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533
7. Копытова Т.В. Молекулы средней массы как субстрат эндогенной интоксикации при тяжелых дерматозах. *Успехи современного естествознания*. 2006; 9: 7-10.
8. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований*. М.: Медицина, 2006. 544 с.
9. Шано В.П., Кучер Е.А. Синдром эндогенной интоксикации. *Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2011; 1(25): 35-41.
10. Бобров В.М., Шишкин С.А. Молекулы средней массы - показатель интоксикации при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов. *Вестник оториноларингологии*. 1999; 1: 33-34.
11. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. *Функциональная морфология неклочных тканей человека*. М.: Издательство РАН, 2019; 356 с.
12. Плотникова Ю.С. *Долгожительство человека как социально-демографический феномен*. Омск: ОмГТУ, 2012. 224 с.
13. Долгожители России: интересные факты и секреты долголетия самых старых людей. Режим доступа: <https://pix-feed.com/dolgozhiteli-rossii/> Дата обращения: 07.07.2019
14. Для России 80 лет – уже долгожитель. Режим доступа: <https://www.pravda.ru/health/1390324-begjarova/> Дата обращения: 07.07.2019

15. Терапевтическая стоматология. Под ред. Боровского Е.В. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 840 с.
16. Кишкун А.А. *Клиническая лабораторная диагностика*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 976 с.
17. Хиггинс К. *Расшифровка клинических лабораторных анализов*. М.: Лаборатория знаний. 2016. 592 с.
18. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. *Лабораторное дело*. 1984; 3: 138-140.
19. Гашкова В., Мате И., Кашлик И. Циркулирующие иммунные комплексы антиген-антитело у больных с иммунокомплексными заболеваниями и при трансплантации почек. *Чехословацкая медицина*. 1978; 2: 117-122.
20. Бондаренко О.Б., Михайлова И.А. *Палеонтология*. М.: НИЦ ИНФРА-М, 2016. 490 с.
21. Veis A. Mineralization in Organic Matrix Frameworks. *Rev. Miner. Geochem.* 2003; 54(1): 249-283. DOI: 10.2113/0540249
22. Weiner S., Dove P.M. An Overview of Biomineralization Processes and the Problem of the Vital Effect. *Rev. Miner. Geochem.* 2003; 54(1): 1-29. DOI: 10.2113/0540001
23. *Биоминерализация в организме человека и животных*. Под ред. Волкова В.Т., Бакирова А.Г. Томск: Тандем-Арт, 2004; 495 с.
24. Барсков И.С. *Биоминерализация и эволюция. Козволюция минерального и биологического миров*. Происхождение и эволюция биосферы: материалы Международного рабочего совещания. Новосибирск, 2005: 71-72.
7. Kopytova T.V. [Mean mass molecules as substrate of endogenous intoxication in patients with strong dermatoses]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in current natural sciences]*. 2006; 9: 7-10. (in Russian)
8. Nazarenko G.I., Kishkun A.A. *[Clinical assessment of laboratory results]*. Moscow: Meditsina, 2006. 544 p. (in Russian)
9. Shano V.P., Kucher E.A. [Endogenous intoxication syndrome]. *Ostryye i neotlozhnyye sostoyaniya v praktike vracha [Acute and emergency conditions in the practice of a doctor]*. 2011; 1(25): 35-1. (in Russian)
10. Bobrov V.M., Shishkin S.A. [Medium-weight molecules – an indicator of intoxication in purulent-inflammatory diseases of ENT organs]. *Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology]*. 1999; 1: 33-34. (in Russian)
11. Shabalin V.N., Shatokhina S.N. *[Functional morphology of non-cellular human tissues]*. Moscow: Izdatelstvo RAN, 2019. 356 p. (in Russian)
12. Plotnikova Yu.S. *[Human longevity as a socio-demographic phenomenon]*. Omsk: OmSTU, 2012. 224 p. (in Russian)
13. *[Russian centenarians: interesting facts and secrets of the longevity of the oldest people]*. Available at: <https://pix-feed.com/dolgozhiteli-rossii/> Retrieved: 07.07.2019 (in Russian)
14. *[80 years for Russia is already a long-liver]*. Available at: <https://www.pravda.ru/health/1390324-begjarova/> Retrieved: 07.07.2019 (in Russian)
15. [Therapeutic dentistry]. Ed. Borovskii E.V. Moscow: Medical News Agency, 2003. 840 p. (in Russian)
16. Kishkun A.A. *[Clinical Laboratory Diagnostics]*. Moscow: GEOTAR-Media, 2013; 976 p. (in Russian)
17. Khiggins K. *[Decoding of clinical laboratory tests]*. Moscow: Knowledge lab., 2016. 592 p. (in Russian)
18. Gabrielyan N.I., Lipatova V.I. [The experience of using the average blood molecules for the diagnosis of nephrological diseases in children]. *Laboratornoye delo [Laboratory science]*. 1984; 3: 138-140. (in Russian)
19. Gashkova V., Mate I., Kashlik I. [Antigen-antibody circulating immune complexes in patients with immunocomplex diseases and kidney transplantation]. *Chekhoslovatskaya meditsina [Czechoslovak medicine]*. 1978; 2: 117-122. (in Russian)
20. Bondarenko O.B., Mikhaylova I.A. *[Paleontology]*. Moscow: INFRA-M, 2016. 490 p. (in Russian)
21. Veis A. Mineralization in Organic Matrix Frameworks. *Rev. Miner. Geochem.* 2003; 54(1): 249-283. DOI: 10.2113/0540249
22. Weiner S., Dove P.M. An Overview of Biomineralization Processes and the Problem of the Vital Effect. *Rev. Miner. Geochem.* 2003; 54(1): 1-29. DOI: 10.2113/0540001
23. *[Biomineralization in humans and animals]*. Eds.: Volkov V.T., Bakirov A.G. Tomsk: Tandem-Art, 2004. 495 p. (in Russian)
24. Barskov I.S. *[Biomineralization and evolution. Co-evolution of the mineral and biological worlds]*. The Origin and Evolution of the Biosphere: Proceedings of the International Workshop. Novosibirsk, 2005: 71-72. (in Russian)

References

1. Barkanov V.B., Kalashnikova S.A., Goryachev A.N. [Morphological Diagnosis of Endogenous Intoxication Using Biochemical Markers]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii [Journal of new medical technologies]*. 2015; 22(1): 56-60. DOI: 10.12737/9078 (in Russian)
2. Afanas'eva G.A., Chesnokova N.P., Kudin G.B., Fadeeva N.A. [About pathogenetic interrelation of character of metabolic shifts and the degree of expressiveness autotoxication at influence of toxins of the plague microbe]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in current natural sciences]*. 2006; 12: 41. (in Russian)
3. Karyakina E.V., Belova S.V. [Medium mass molecules as an integral indicator of metabolic disorders (literature survey)]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Russian Clinical Laboratory Diagnostics Journal]*. 2004; 3: 3-8. (in Russian)
4. Knysheva L.P., Yakovlev A.T., Larionov S.S. [Exo - and endogenous etiological factors of microbiocenosis disturbance]. *Sovremennyye innovatsii [Modern Innovation]*. 2016; 5(7): 53-57. (in Russian)
5. Belyaeva I.A., Namazova-Baranova L.S., Potekhina T.V. [Baby colic - new insight into an old problem]. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Pediatrics. G.N. Speransky Journal]*. 2015; 94(1): 137-144. (in Russian)
6. Sender R., Fuchs Sh., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*. 2016; 14 (8), e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533

Сведения об авторах:

Штохина Светлана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биокристалломики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Уварова Дарья Сергеевна — старший научный сотрудник лаборатории биокристалломики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Шабалин Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории биокристалломики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <http://orcid.org/0000-0002-1861-759X>