

ORIGINAL ARTICLE



## Cytocrystalloscopy and its Methodical Variants

Andrew K. Martusevich<sup>1\*</sup>, Maria A. Feofilova<sup>2</sup>, Lida K. Kovaleva<sup>3</sup>,  
Elena S. Golygina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of medical biophysics, Privolzhsky Research Medical University; 603155, Russia, Nizhny Novgorod, Minin sq., 10/1

<sup>2</sup> Medical institute, Tula State University; 300012, Russia, Tula, Lenin av., 92

<sup>3</sup> Department of histology and embryology, Kuban State Medical University; 350063, Russia, Krasnodar, Sedin st., 4

\*E-Mail: [cryst-mart@yandex.ru](mailto:cryst-mart@yandex.ru)

Received August 15, 2019

The purpose of the work is consideration of the assumptions and the rationale for the new diagnostic laboratory technology – cyto-crystalloscopy, as well as variants of its implementation. It is shown that there are experimental evidence of the presence of crystallogenic activity in cell pools of different composition and origin. For its study we proposed to integrate a group of methods of its assessment as a cyto-crystalloscopy. This technology is logically divided into hemo-, gisto-, bacterio - and culture cyto-crystalloscopy depending on the characteristics of the analyzed biomaterial. Available in the literature and own examples of research on crystallogenic properties of cellular suspensions on each of the specified options are considered. The prospects of their development and possible applications of cyto-crystalloscopy are revealed.

*Key words: biocrystallogics, cyto-crystalloscopy, cell suspensions, crystallization*

Изучение кристаллогенной активности биологических жидкостей и субстратов в настоящее время явилось значимым фрагментом многих исследований медицинского, биологического и ветеринарного профиля. В этих работах отечественных и зарубежных ученых подтверждена диагностическая ценность оценки характера дегидратационной структуризации биосред в выявлении ряда физиологических и патологических состояний организма (Шатохина, 2001; Рапис, 2003; Мартусевич, 2011). В то же время в процессе данных изысканий авторами были разработаны, предложены и апробированы многочисленные методы изучения кристаллогенных свойств биожидкостей, составляющие методическую основу новой медико-биологической дисциплины - биокристалломики, понимаемой в настоящее время как науки о закономерностях, способах исследования и вариантах практического применения процессов дегидратационной структуризации биосубстратов организма человека и животных (Мартусевич, 2008, 2011). Кроме того, в спектр исследовательских задач биокристалломики входит оценка биологической и патогенетической роли процессов кристаллизации, имеющих место у агентов микромира (бактерии, вирусы, паразиты и др.) (Артишевская, Павлович, 2000; Волкова, 2004; Бакулин и др., 2006; Мартусевич, Симонова, 2011). Многообразие данных задач и предопределяет полиморфизм кристаллоскопических методов.

С другой стороны, несмотря на различие вариантов проведения кристаллоскопического и тезиграфического исследования, у всех из них присутствует интегрирующее начало - анализируемый объект. Так, практически все описанные в отечественной и зарубежной литературе технологии биокристалломики ориентированы на изучение кристаллогенных свойств *биологических жидкостей*. В противовес этому, существуют единичные прецеденты использования клеточных взвесей для решения подобных задач (Кочкина, 1991; Дрокин и др., 2004). Кроме того, предшествующий опыт нашего коллектива, основанный на работе с культурами

различных микроорганизмов и личинками/яйцами гельминтов (Мартусевич, 2011a; Мартусевич, Симонова, 2011; Мартусевич и др., 2012; Мартусевич, Жданова, 2013), позволяет предполагать, что клеточные элементы в определенных условиях также способны формировать регулярную картину дегидратации – кристаллоскопическую / тезиграфическую фацию. Это и дает нам возможность предположить и обосновать принципиально особую группу методов биокристалломики – цитокристаллоскопию (ЦКС). Согласно данной терминологии, под ЦКС мы предлагаем понимать группу методов изучения кристаллоскопической активности биоматериала, содержащего значительное количество клеточных элементов.

В свою очередь, ЦКС может подразумевать применение 2 основных способов проведения тезиокристаллоскопического исследования: непосредственную дегидратацию исследуемого биоматериала (в соответствии с методикой классической кристаллоскопии), либо введение в него активного кристаллообразователя - базисного вещества (аналогично сравнительной или дифференциальной тезиграфии). Кроме того, для описания результатов кристаллоскопического теста можно применять любые известные подходы морфоструктурный анализ, оценка по визуаметрическим критериям, использования машинного обсчета фаций и др.).

Отдельно следует выделить классификацию ЦКС, основанную на характере анализируемого биологического объекта. По данному принципу, на наш взгляд, можно выделить следующие основные варианты технологии:

гемоЦКС - анализ структуризации форменных элементов крови как ее клеточного пула;

гистоЦКС - исследование кристаллоскопической активности гомогенатов различных тканей, вытяжек и/или биоптатов различного происхождения;

бактериоЦКС - изучение кристаллогенных свойств суспензий различных микроорганизмов;

культуральная ЦКС - анализ свойств клеточных культур методами биокристалломики.

Большинство из перечисленных вариантов уже были апробированы в конкретных исследованиях. Так, нашим коллективом выполнен ряд работ по оценке диагностической значимости гемоЦКС на примере здоровых и имеющих миому матки женщин (Феофилова, 2016). Для этого на этапе пробоподготовки из цельной крови пациенток выделяли клеточную фракцию стандартной методикой центрифугирования. Показана возможность применения подобного подхода при первичном скрининге, а также при мониторинге эффективности проводимого лечения.

Для гистоЦКС и экстрактоЦКС в литературе присутствуют единичные публикации по изучению кристаллогенных свойств клеточной взвеси (Кочкина, 1991; Дрокин и др., 2004; Рапис, 2005). Продемонстрировано, что данная взвесь при дегидратации даже в отсутствие внешнего химического кристаллообразователя обладает способностью к формированию четкой кристаллоскопической картины (Дрокин и др., 2004). Это может быть обусловлено кристаллогенной ролью цитоплазматических и митохондриальных мембран, нуклеолеммы и/или отдельных органелл, освобождающихся при дегидратационной деструкции компонентов изучаемой клеточной взвеси.

Наконец, наиболее обширные сведения имеются в отношении бактериоЦКС. Многими исследованиями, в том числе и нашими предшествующими работами, показано, что различные культуры микроорганизмов при дегидратации на предметном стекле либо чашке Петри будут образовывать регулярную картину (Banfield & Nealson, 1997; Borysenko, 2004; Bajenov et al., 2008), причем для отдельных бактерий она может демонстрировать черты специфичности (Мартусевич, Симонова, 2011). Есть даже некоторые основания полагать опосредованное влияние патогенности штамма на его кристаллогенную активность. Предполагается, что механизм кристаллогенеза в рассматриваемом случае сходен с реализующимся для клеточных взвесей.

Представляет отдельный интерес и тот факт, что в определенных условиях отдельные микроорганизмы *in vivo* обнаруживают способность к вне- и/или внутриклеточному кристаллогенезу, которые может выполнять протективную или патогенетическую (для макроорганизма) функцию (Юшкин и др., 1996; Шатохина, 2006; Halsey et al., 2004; Grünberg et al., 2004; Ceci et al., 2007; Chernykh et al., 2007). Эти процессы могут быть также оценены с применением технологии ЦКС.

## CONCLUSION

Таким образом, технология цитокристаллоскопии может рассматриваться как принципиально новый подход к изучению прокристаллогенной активности биологических объектов, касающийся их клеточной составляющей. Выделяются несколько методических вариантов выполнения ЦКС, различающихся характером анализируемого биоматериала, причем наиболее применимыми среди них представляются гемоЦКС, гистоЦКС и бактериоЦКС.

## REFERENCES

- Артишевская Н. И., Павлович О. В. (2000) Кристаллы холестерина сближают ишемическую болезнь сердца и ревматоидный артрит. *Медицинские новости* **5**, 30-33.
- Бакулин М.К., Грудцына А.С., Плетнева А.Ю. с соавт. (2006) Влияние перфтордекалина, кабогала и перфторметилдекалина на рост и льдообразующую активность бактерий. *Микробиология* **75(3)**, 371-376.
- Волкова Н.Н. (2003) Нанобактерия (перспективы изучения). *Сибирский медицинский журнал* **5**, 15–17.
- Гилинская Л.Г., Григорьева Т.Н., Окунева Г.Н., Власов Ю.А. (2003) Исследование минеральных патогенных образований на сердечных клапанах человека. I. Химический и фазовый состав. *Журнал структурной химии* **44(4)**, 678-689.
- Громова И.П. (2005) Кристаллоскопический способ изучения сыворотки крови в токсиколого-гигиеническом эксперименте методом «открытая капля». *Гигиена и санитария* **2**, 66-69.

- Дрокин С.И., Дзюба Б.Б., Гурина Т.М. с соавт. (2004) Особенности кристаллизации суспензии клеток, содержащих осмотически неактивные внутриклеточные структуры. *Цитология* **46(9)**, 787.
- Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н. (2004) Тезисографические исследования крови и их практические возможности. *Вестник новых медицинских технологий* **11 (1-2)**, 23-25.
- Кочкина В.М. (1991) Кристаллизация свободной аспартаминотрансферазы из цитозоля сердца кур. *Биохимия* **56(8)**, 1488-1494.
- Мартусевич А.К. (2008) Биокристалломика как наука о спонтанном, направленном и управляемом биокристаллогенезе. *Информатика и системы управления* **2**, 145-148.
- Мартусевич А.К. (2011) Биокристалломика в молекулярной медицине / Под ред. В.Л. Эмануэля. СПб.: Издательство СПбГМУ; Тверь: ООО «Издательство «Триада».
- Мартусевич А.К. (2011а) Потенциальная роль кристаллогенного бактериального симбиоза в патогенезе осложненных форм язвенной болезни. *Вестник Оренбургского государственного университета* **4**, 140-141.
- Мартусевич А.К., Жданова О.Б. (2013) Исследование зависимости кристаллогенной активности биосреды от интенсивности инвазии *Trichinella spiralis*. *Российский паразитологический журнал* **2**, 78-85.
- Мартусевич А.К., Жданова О.Б., Написанова Л.А. (2012) Биокристалломика в паразитологии: современное состояние, возможности и перспективы. *Российский паразитологический журнал* **4**, 77-88.
- Мартусевич А.К., Камакин Н.Ф. (2007) Унифицированный алгоритм исследования свободного и инициированного кристаллогенеза биологических жидкостей. *Клиническая лабораторная диагностика* **6**, 21-24.
- Мартусевич А.К., Симонова Ж.Г. (2011) Биокристаллоскопические методы в изучении кристаллогенных свойств микроорганизмов. *Известия Самарского научного центра РАН* **13(5, 3)**, 68-72.
- Рапис Е.Г. (2005) К проблеме нуклеации (образования клеток) при самоорганизации наноструктур белка *in vitro* и *in vivo*. *Журнал технической физики* **75(6)**, 107-113.
- Рихванов Л.П., Волков В.Т., Сухих Ю.И., Волкова Н.Н. с соавт. (2004) Биоминерализация в организме человека и животных. Томск: Изд. дом «Тандем Арт». 498 с.
- Феофилова М.А. (2016) Кристаллографические изменения показателей крови при дополнительной диагностике миомы матки у женщин. *Клиническая лабораторная диагностика*. **61(9)**, 607-608.
- Шатохина С.Н. (2006) Значение биоминерализации в норме и патологии. *Медицинская кафедра* **1**, 14-19.
- Юшкин Н.П., Гаврилюк М.В., Голубев Е.А. (1996) Сингенез, взаимодействие и коэволюция живого и минерального миров: абиогенные и углеводородные кристаллы как модели протобиологических систем. Концепция кристаллизации жизни. *Информационный бюллетень РФФИ* **4**, 393.
- Bajenov L.G., Ruzimurodov M.A., Artyomova E.V. et al. (2008) Study and application of crystallogenic properties of *Brucella* for their identification and differentiation. *Bulletin of the International Scientific Surgical Association* **3(1)**, 22-23.
- Banfield J.E., Nealson K.H. (1997) Geomicrobiology: Interactions between Microbes and Minerals. *Reviews in Mineralogy* **35**. 448 p.
- Borysenko Yu. (2004) Osrtacod biomineralization peculiarities. *Paleontological collection* **36**, 52-56.
- Ceci P., Mangiarotti L., Rivetti C., Chiancone E. (2007) The neutrophil-activating Dps protein of *Helicobacter pylori*, HP-NAP, adopts a mechanism different from *Escherichia coli* Dps to bind and condense DNA. *Molecular Biology* **3**, 76-84.
- Chernyh N.A., Gavrilov S.N., Sorokin V.V., German K.E., Sergeant C., Simonoff M., Robb F., Slobodkin A.I. (2007) Characterization of technetium (VII)

- reduction by cell suspensions of thermophilic bacteria and archaea. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **76**, 467-472.
- Grünberg K., Müller E. C., Otto A. et al. (2004) Biochemical and proteomic analysis of the magnetosome membrane in *Magnetospirillum gryphiswaldense*. *Appl. Environ. Microbiol.* **70(2)**, 1040-1050.
- Halsey T. A., Vazquez-Torres A., Gravidahl D. J. et al. (2004) The ferritin-like Dps protein is required for *Salmonella enterica* serovar Typhimurium oxidative stress resistance and virulence. *Infect. Immun.* **72(2)**, 1155-1158.