
БИОКРИСТАЛЛОДИАГНОСТИКА УРОЛИТИАЗА У КОТОВ

А.К. Мартусевич¹, А.П. Русских²,
А.А. Гришина¹

¹Лаборатория физико-химической медицины
Нижегородский научно-исследовательский институт
травматологии и ортопедии Росмедтехнологий
Верхне-Волжская наб., 18, Нижний Новгород, Россия, 603155

²Вятская государственная сельскохозяйственная академия
Октябрьский пр., 133, Киров, Россия, 610000

В статье рассказывается о результатах изучения кристаллогенного и инициаторного потенциала мочи 24 здоровых котов и 32 животных с мочекаменной болезнью. Предложен принципиально новый метод ранней диагностики мочекаменной болезни — индивидуализированная урокристаллодиагностика, основанная на сравнительном изучении кристаллизации мочи здоровых животных и котов с патологией почек и мочевыводящих путей, позволяющая не только анализировать текущее состояние животного и производить дифференциальную диагностику нарушений указанной локализации, но и персонифицировать и оперативно отслеживать раннюю и корректирующую терапию.

Ключевые слова: коты, мочекаменная болезнь, ранняя диагностика, кристаллизация мочи.

В ряду болезней домашних животных патология мочевыделительной системы в настоящее время занимает одно из первых мест по частоте встречаемости в ряду болезней домашних животных, о чем свидетельствует увеличившееся в последнее время число обращений в ветеринарные клиники владельцев домашних питомцев по вопросам профилактики и лечения мочекаменной болезни (МКБ). Уролитиаз получил широкое распространение у многих видов животных, в том числе у кошек, собак, кроликов, морских свинок, черепах и др. Несмотря на масштабность распространения заболевания, существуют трудности, связанные с постановкой точного диагноза и его верификацией.

Недостаточно полно расшифрованы и молекулярные механизмы образования камней в мочеобразовательной и мочевыделительной системах. В литературе приводятся следующие теории формирования уролитов:

— теория коллоидной защиты (Prien, Philipsborn, Colby, Scnade, Lichrwitz), связанной с нарушением равновесия между коллоидами и кристаллоидами мочи;

— теория антагонистических ионов (Elliot, Homersten), основанная на наличии в моче ионов магния, глюкуроновой и аскорбиновой кислот, препятствующих формированию уролитов;

— теория органической матрицы (H.J. Routel, G. Gasser, R. Braune, Preisnqer, W.H. Boyce, H.J. Dulce, И.М. Эпштейн, Р.С. Гребенщиков, В.Н. Дунник, Т.В. Свиридова), базирующаяся на первичном образовании органической белковой основы, на которую вторично осаждаются кристаллоиды мочи.

В этиологии МКБ принято выделять две группы факторов:

— экзогенные (в частности, температура внешней среды, состав воды и почвы и недостаток питательных веществ и витаминов в кормах);

— эндогенные (в том числе гормональные нарушения, анатомические особенности и аномалии мочевыделительной системы, а также нарушение функции желудочно-кишечного тракта).

Общепринятыми методами диагностики МКБ на данный момент являются:

— клинический осмотр, при котором диагностируются такие характерные для МКБ симптомы, как ишурия, дизурия, поллакиурия, гематурия, гемоглобинурия, лейкоцитурия и протеинурия. Важно подчеркнуть, что при клиническом осмотре возможна визуализация лишь глубоких нарушений в мочеполовой системе. Кроме того, этот компонент обследования животного не во всех случаях позволяет проводить дифференциальную диагностику рассматриваемой патологии с заболеваниями, для которых характерны вышеперечисленные клинические признаки;

— рентгенография позволяет достаточно точно установить локализацию мочевых камней. В то же время к существенным недостаткам данного метода относятся невозможность обнаружения неконтрастных уролитов (цистиновых, уратных, фосфатных), необходимость предварительной постановки клизмы и/или дачи седативных препаратов, способность конкрементов проецироваться на кости скелета и ободочную кишку, затруднительность выявления мелких камней и песка. Кроме того, для постановки однозначного диагноза необходимо высокое качество рентгеновского снимка, что детерминирует высокий уровень оснащенности рентген-кабинета, а также подготовки персонала;

— ультразвуковая диагностика позволяет выявить все виды уролитов, в том числе конкременты мелких размеров, а также определить их локализацию. Кроме того, данный метод является более безопасным, чем рентгенография. С другой стороны, слабая оснащенность ветеринарных клиник аппаратами для проведения УЗИ и недостаточная квалификация персонала для его выполнения, а также дороговизна исследования и его длительность существенно ограничивают широкое распространение данного метода диагностики МКБ у животных;

— уретроцистоскопия — метод, основанный на визуальном исследовании дистальных отделов мочевыводящей системы, позволяющий дифференцировать клинически сходные патологические процессы, а также обнаруживать уретральные пробки. Ограничениями практического применения уретроцистоскопии являются высокая стоимость оборудования, низкий уровень оснащения клиник, сложность и травматичность процедуры;

— лабораторное исследование мочи является наиболее доступным, быстрым и экономичным методом диагностики МКБ. Исследование включает анализ химического состава и микроскопическую оценку осадка мочи. Однако для качественного проведения лабораторного анализа необходимо наличие в клиниках специалистов в области лабораторной диагностики.

К факторам, затрудняющим верификацию диагноза МКБ у мелких животных, в том числе котов, на основании вышеперечисленных методов (кроме клинического осмотра) можно причислить недостаточную информативность резуль-

татов применения данных подходов, невозможность их использования в целях выявления ранних стадий развития уrolитиаза, признаки которого на данном этапе клинически не проявляются. Весьма желателен мониторинг течения заболевания, текущей и заключительной оценки эффективности лечения, но возможности наблюдения за течением патологии имеются далеко не всегда. Важным обстоятельством является также отсутствие методов диагностики, достоверно дифференцирующих МКБ от других заболеваний, протекающих со сходными клиническими симптомами, а также отсутствие недорогого, быстрого и точного метода диагностики МКБ.

Среди названных выше методов диагностики МКБ наиболее перспективным представляется лабораторное исследование мочи.

На протяжении ряда лет многими авторами предлагалось использование анализа мочевых осадков у животных, потенциально страдающих камнеобразованием в мочеобразовательной и мочевыделительной системах. Использование подобного подхода имеет определенную диагностическую ценность, но потеря информации, связанная с неполным переходом в осадок целого ряда органических и неорганических компонентов биосреды, обуславливает необходимость поиска и изучения возможностей новых диагностических технологий, не ассоциированных с осаждением компонентов биоматериала [2; 11].

В связи с этим интерес представляют способы исследования человеческой мочи, базирующиеся на дегидратации биосубстратов и определяемые как совокупность биокристаллоскопических методов исследования [4; 7; 10; 14—17]. В отношении животных эти технологии в настоящее время широкого применения не нашли, а попытки изысканий в этой области биологии и ветеринарной медицины единичны [1; 3; 8—10; 12; 13; 16]. Кроме того, важно подчеркнуть, что характер кристаллообразования мочи именно при МКБ с помощью данных методов ранее не изучался.

В силу вышеназванных обстоятельств цель нашего исследования состояла в оценке диагностической значимости расширенной тезигрокристаллоскопии мочи при уrolитиазе (на примере котов).

Материал и методы исследования. Комплексный алгоритм исследования включал получение мочи 24 здоровых котов и 32 животных, имеющих клинически значимую мочекаменную болезнь (МКБ). Производилось параллельное изучение кристаллогенных свойств и каталитической активности данных биосубстратов. Изучались как собственное, так и инициированное раствором хлорида натрия (0,45%, 0,9%, 3% соответственно) и растворами соляной кислоты (0,1Н) и гидроксида натрия (0,1Н) кристаллообразование данной биосреды. Оценка кристаллоскопических и тезиграфических фаций осуществлялась при помощи собственной системы критериев [5—7]. В качестве основных параметров при описании результата свободного кристаллогенеза использовались индекс структурности (ИС), кристаллизуемость (Кр), степень деструкции фации (СДФ) и выраженность краевой зоны (Кз), при рассмотрении данных сравнительной тезиграфии — основной тезиграфический коэффициент (Q), коэффициент поясности (P), а также СДФ. Эти индексы имеют аналогичную информативность при расшифровке результатов тезигрокристаллоскопии [5].

Статистическая обработка результатов исследования производилась с помощью электронных таблиц Microsoft Excel 2007, а также программного пакета Primer of biostatistics version 4.03.

Результаты исследования. Особенностью обмена веществ у здоровых животных является насыщение мочи органическими и неорганическими кристаллообразующими соединениями, способными при развитии мочекаменной болезни формировать конкременты [6; 8]. Эти характеристики обуславливают диагностически значимые изменения кристаллогенных свойств и инициаторного потенциала мочи кошек, которые выражались в статистически достоверном смещении «тезио-кристаллоскопического паттерна» данной биосреды в сторону резкой активации кристаллообразования ($p < 0,05$ — для большинства оцениваемых визуаметрических показателей).

Моча кошек, в норме обладающая умеренной кристаллогенной активностью, при мочекаменной болезни приобретает высокий уровень кристаллизуемости, сочетаемый с промежуточными значениями индекса структурности, а также существенной деструкцией образующихся кристаллических элементов (рис. 1).

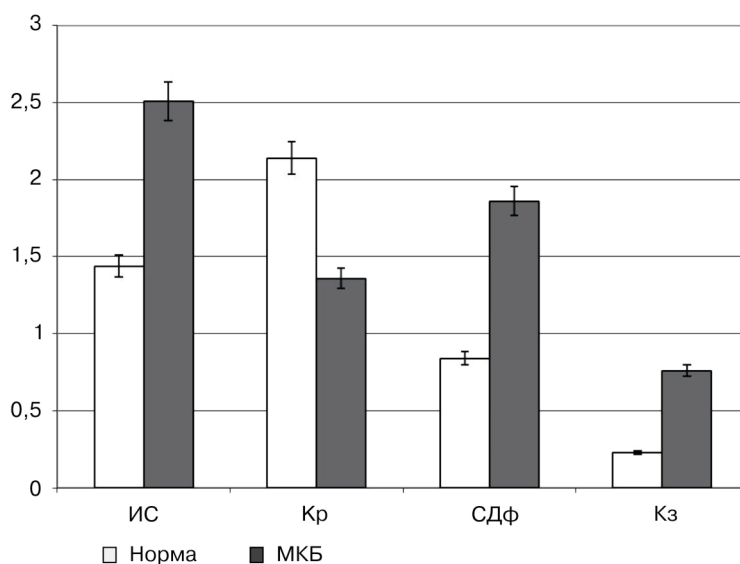


Рис. 1. Оценочные параметры собственного кристаллообразования мочи здоровых и имеющих мочекаменную болезнь кошек (в баллах; «*» — уровень статистической значимости различий $p < 0,05$)

Указанные изменения кристаллогенного потенциала изучаемой биологической среды свидетельствуют о его резком нарастании при данной патологии, т.к. имеет место значительное увеличение скорости роста кристаллов. Это косвенно визуализируется по значимому росту ИС ($p < 0,05$), что трактуется как усложнение структуры кристаллов от преобладания одиночно-кристаллических элементов до практически полного насыщения кристаллоскопической фации дендритными образованиями. Подобное увеличение объема структур образца закономерно приводит к снижению плотности кристаллов в нем до уровня 10—20 в поле зрения

($p < 0,05$). Патологический характер изменений свободного кристаллогенеза мочи котов при МКБ дополнительно подчеркивается выраженным увеличением степени деструкции фации по сравнению со здоровыми животными ($p < 0,05$).

Известно, что уролитиаз достаточно часто сочетается с другой патологией почек, одним из проявлений которой является протеинурия. У животных, включенных в опытную группу, нами также косвенно установлена умеренная протеинурия, о чем свидетельствует достоверное расширение краевой зоны микропрепарата (параметр Кз; $p < 0,05$).

Аналогичные преобразования физико-химических свойств биосреды обнаруживаются при анализе тезиграфических микропрепаратов мочи котов с МКБ; микропрепараты готовились с использованием в качестве базисного вещества раствора хлорида натрия физиологической концентрации (рис. 2). В частности, о снижении кристаллогенной стабильности мочи свидетельствует существенное повышение основного тезиграфического коэффициента Q с умеренного ингибирования до достаточно выраженной активации кристаллогенеза базисного вещества ($p < 0,05$). Этот показатель является основным количественным критерием кристаллообразования, пропорциональным количеству центров кристаллизации. Как и в отношении свободного кристаллогенеза, в тезиграфическом тесте для мочи котов с МКБ установлена повышенная структуризация фации с преобладанием дендритных элементов в образце — по показателю Кр.

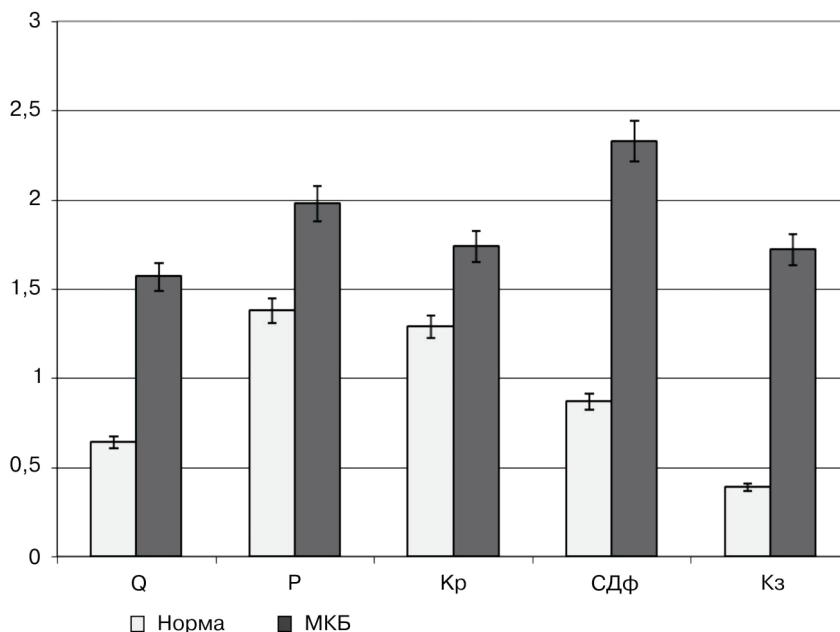


Рис. 2. Результаты тезиграфии мочи здоровых и имеющих мочекаменную болезнь котов (базисное вещество — 0,9% раствор хлорида натрия)
 («*» — уровень статистической значимости различий $p < 0,05$)

Гетерогенность изучаемого биоматериала при МКБ в сочетании с повышенной долей белка в ней выявлена по уровню коэффициента поясности Р и резкому

расширению краевой зоны. Кроме того, для препаратов животных опытной группы характерно значительно более высокая степень разрушенности кристаллов, на что указывает уровень СДФ у кошек с рассматриваемой патологией ($p < 0,05$).

Для составления более полной характеристики инициирующих свойств мочи при МКБ нами было выполнено тезиграфическое исследование с применением нескольких базисных веществ, создающих различное микроокружение биокристаллогенеза (рис. 3). Наличие изучаемой патологии детерминирует нарастание инициаторного потенциала биосубстрата, количественно проявляющееся в увеличении значения основного тезиграфического коэффициента, а также в значимом повышении уровня деструкции кристаллических и аморфных структур образца.

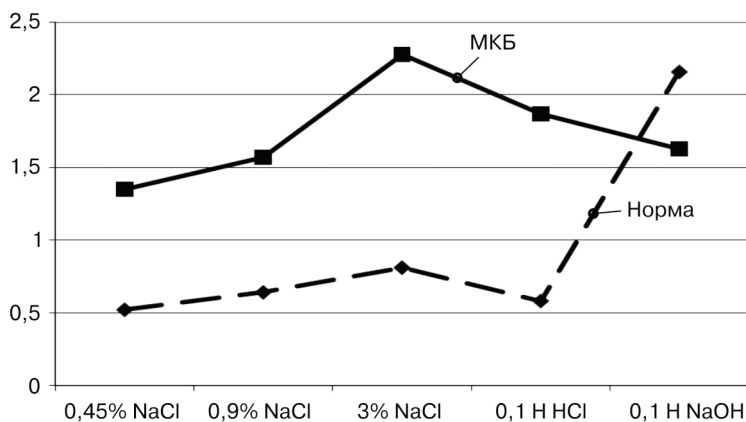


Рис. 3. Инициаторный профиль мочи кошек контрольной и основной групп («*» — уровень статистической значимости различий $p < 0,05$)

В соответствии с данными, отображенными на рис. 3, инициаторный потенциал мочи кошек с МКБ существенно выше, чем у здоровых животных, о чем свидетельствуют достоверно более высокие значения основного тезиграфического коэффициента фаций у представителей опытной группы относительно большинства примененных кристаллообразователей (растворы хлорида натрия любой осмолярности; 0,1 Н раствор соляной кислоты), кроме сокристаллизации с базисным веществом, имеющим щелочную среду (0,1 Н раствор гидроксида натрия). Последний факт может быть связан с тем, что моча большинства обследованных животных с МКБ имеет кислую реакцию, а в условиях ее нейтрализации инициирующий потенциал проявляется не в полной мере.

Таким образом, нами предложен принципиально новый метод ранней диагностики мочекаменной болезни — индивидуализированная урокристаллодиагностика [5; 7], основанная на сравнительном изучении дегидратационной кристаллизации мочи здоровых животных и животных с патологией почек и мочевыводящих путей, причем он может быть применен как в отношении целой мочи, так и ее компонентов (надосадочной фракции, осадка). Данный метод позволяет анализировать текущее состояние животного, производить дифференциальную диагностику нарушений указанной локализации, отслеживать динамику их течения,

осуществлять первичную и вторичную профилактику, а также персонифицировать и оперативно отслеживать раннюю и корректирующую терапию [2; 3; 8; 11]. Все вышеперечисленное мы предлагаем рассматривать как часть нового лабораторно-диагностического направления — ветеринарной биокристалломики [7].

Выводы.

— количественно учтены особенности собственного и инициированного кристаллогенеза здоровых половозрелых котов;

— тезиокристаллоскопический «паттерн» мочи котов при наличии мочекаменной болезни существенно трансформируется в сторону активации кристаллообразования и повышения инициаторного потенциала биосреды;

— исследование свободной и инициированной кристаллизации мочи при мочекаменной болезни имеет диагностическое и прогностическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Громова И.П.* Кристаллоскопический способ изучения сыворотки крови в токсиколого-гигиеническом эксперименте методом «открытая капля» // *Гигиена и санитария*. — 2005. — № 2. — С. 66—69.
- [2] *Жданова О.Б., Мартусевич А.К.* Кристаллографические методы исследования биожидкостей в подборе гомеопатических препаратов при лечении гельминтозов мелких животных: методические указания. — Киров: Типография Вятской ГСХА, 2006.
- [3] *Кулмагамбетов И.Р., Муравлева Л.Е., Койков В.В. и др.* Состояние окислительного метаболизма и кристаллообразующие свойства крови экспериментальных животных при интоксикации несимметричным диметилгидразином // *Биомедицинская химия*. — 2007. — Т. 53 — Вып. 3. — С. 276—283.
- [4] *Мартусевич А.К.* Кибернетические подходы к интерпретации результатов кристаллогенеза биологических жидкостей организма человека и животных: возможности практического использования двоичного кодирования и многоплоскостного моделирования // *Вестник РГМУ*. — 2006. — № 2. — С. 398—399.
- [5] *Мартусевич А.К.* Алгоритмизация системного анализа кристаллогенных и инициаторных свойств биологических субстратов организма человека и животных // *Информатика и системы управления*. — 2008. — № 2. — С. 143—145.
- [6] *Мартусевич А.К., Жданова О.Б.* Особенности свободного кристаллогенеза мочи здоровых и зараженных гельминтами грызунов // *Труды Всероссийского института гельминтологии им. К.И. Скрябина*. — 2007. — Т. 45. — С. 153—163.
- [7] *Мартусевич А.К., Жданова О.Б., Киселева Ю.А., Мутушвили Л.Р.* Кристалломика биологических субстратов лабораторных животных: возможности и перспективы // *Нижегородские ведомости медицины*. — 2008. — № 7. — С. 38—42.
- [8] *Обухов А.А.* Использование новых методов диагностики и прогнозирования в ветеринарной медицине / Сб. науч. тр. 2-й всеросс. научно-практ. конф. «Морфология биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения». — М., 2001. — С. 79—80.
- [9] *Орлов Б.Н., Белова Л.М., Обухов А.А. и др.* Особенности дегидратационной самоорганизации водных растворов биологически активных продуктов пчелиной семьи / Сб. науч. тр. 2-й всеросс. научно-практ. конф. «Морфология биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения». — М., 2001. — С. 107—109.
- [10] *Ранис Е.Г.* Микрокристаллооптический способ исследования стекловидного тела человека и животных // *Здравоохранение Туркменистана*. — 1978. — № 9. — С. 17—20.

- [11] *Рихванов Л.П., Волков В.Т., Сухих Ю.И., Волкова Н.Н. и др.* Биоминерализация в организме человека и животных. — Томск, Изд. дом «Тандем Арт», 2004.
- [12] *Тризно Н.Н., Беднов И.А., Резаев А.А.* Морфологические особенности биожидкостей организма крыс при хроническом воздействии серосодержащего газа // Вестник новых медицинских технологий. — 2003. — № 1—2. — С. 23—24.
- [13] *Щербатюк Т.Г., Потехина Ю.П., Иванова Н.Л. и др.* Исследование действия биологически активных добавок на печень крыс-опухоленосителей методами светооптической микроскопии гистологических препаратов и клиновидной дегидратации фаций гомогенатов / Мат. III Всеросс. научно-практ. конф. «Функциональная морфология биологических жидкостей». — М., 2004. — С. 92—93.
- [14] *Ющенко А.А., Даудова А.Д., Аюпова А.К. и др.* Использование морфоструктурной реакции сыворотки крови в токсикологической оценке лекарственных средств // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2004. — № 7. — С. 113—117.
- [15] *Annarelli C., Reyes L., Fornazero J., Bert J., Cohen R., Coleman A.W.* Ion and molecular recognition effects on the crystallization of bovine serum albumin-salt mixtures // *Cryst. Eng.* — 2000. — Vol. 3. — N 3. — P. 173—194.
- [16] *Bulone D., Martorana V., San Biagio P.L.* Effects of intermediates on aggregation of native bovine serum albumin // *Biophysical chemistry.* — 2001. — Vol. 91. — P. 61—69.
- [17] *Yakhno T.A., Yakhno V.G., Sanin A.G. et al.* The informative-capacity phenomenon of drying drops // *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine.* — 2004. — Vol. 24. — № 2. — P. 96—104.

BIOCRISTALLODIAGNOSTICS OF CATS UROLYTHIASIS

**A.K. Martusevich¹, A.P. Russkih²,
A.A. Grishina¹**

¹Physicalchemical medicine laboratory
Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics
nab. Verchne-Volzhszkaya, 18, Nizhny Novgorod, Russia, 603155

Vyatka State Agricultural Academy
Oktyabrsky ave., 133, Kirov, Russia, 610000

We studied crystallogenic and initiated properties of 24 healthy cats and 32 animals with urolythiasis. The new method of early urolythiasis, based on individualized biocrystallo diagnostics, including comparative urine crystallization investigation. This method use allows to analyze animal functional state, exclude differential diagnosis and control therapy effectiveness.

Key words: cats, urolythiasis, early diagnostics, urine crystallization.