

Возможности мониторинга физико-химических свойств биологических жидкостей в комбустиологии

Мартусевич А. К.

д.б.н., руководитель, лаборатория медицинской биофизики Университетской клиники, e-mail: cryst-mart@yandex.ru

Дмитроченков А. В.

д.м.н., доцент, заведующий, кафедра медицинской реабилитации

Разумовский А. В.

д.м.н., профессор, кафедра медицинской реабилитации

Галова Е. А.

к.м.н., заместитель директора по науке Университетской клиники

Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород

Автор для корреспонденции: *Мартусевич Андрей Кимович, e-mail: cryst-mart@yandex.ru*

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

Аннотация

В статье представлены обобщенные и систематизированные данные о возможностях нового медико-биологического направления – биокристалломики – в экспериментальной и клинической комбустиологии. Данное направление основано на комплексном изучении кристаллогенных и инициаторных свойств любых биологических субстратов организма человека и животных с привлечением системы специальных методологий и методических приемов. Отображены потенциальные области применения методов биокристалломики в клинической комбустиологии: диагностика осложнений ожоговой болезни, подбор и мониторинг фармакотерапии, прогнозирование течения и исхода термического поражения. Отдельно рассмотрен вопрос экспериментального моделирования термической травмы и значимость применения методов биокристалломики как инструмента оценки метаболического статуса животного и способа уточнения представлений о патогенезе различных вариантов ожоговой болезни.

Ключевые слова: биокристалломика, комбустиология, метаболизм, диагностика, биокристаллизация

doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-1-149-160

Частота термической травмы остается достаточной высокой на протяжении длительного времени [26]. Поэтому проблема комплексной диагностики ожоговой болезни, ее адекватного лечения и максимально полной реабилитации больных представляет значительный интерес. Превалирующий сейчас подход к решению данной проблемы предусматривает использование преимущественно клинических критериев оценки тяжести состояния рассматриваемого контингента пациентов, тогда как ведущим индикаторным параметром являются метаболические показатели [26]. Существующие способы диагностики не всегда удовлетворяют необходимым требованиям по информативности, специфичности и чувствительности. В связи с этим обоснованным является поиск новых критериев, способных визуализировать метаболический статус больного комбустиологического профиля.

Один из возможных методических вариантов – исследование биологических субстратов методами биокристалломики (молодой биомедицинской дисциплины, предметом изучения которой является био-ассоциированный кристаллогенез, в том числе кристаллизация различного биоматериала [8,16,21]). Применение биокристаллоскопии позволяет решить целый ряд задач, первой из которых является диагностика метаболических сдвигов, ассоциированных с термической травмой [9,18,23,27,32]. Касаясь более подробного рассмотрения этого пункта, необходимо отметить, что в качестве биологической тест-системы могут быть использованы различные субстраты организма человека, в том числе сыворотка крови, слюна, моча, раневое отделяемое и т. д. [1,2,15,24,30,37]. Однако выбор биоматериала является немаловажным вопросом, с одной стороны, связанным с удобством и простотой забора биосреды, потенциальной инвазивностью данной процедуры, а с другой стороны, необходимостью достижения высокой информативности анализа. Этим критериям наиболее соответствует смешанная слюна, которая достаточно полно отображает биохимические характеристики крови и их сдвиги при ожоговой патологии [1,3,8,13,24,27]. В то же время она обеспечивает быстроту и экономичность проведения кристаллоскопического анализа. Поэтому слюна, с наших позиций, является оптимальным диагностическим материалом для кристаллизации [8,24,27].

Относительно основных областей использования биокристаллизации в комбустологии можно подчеркнуть, кроме уже описанного выше диагностического аспекта, возможность осуществления мониторинга состояния пациента, причем в этот пункт включается и динамическая оценка эффективности применяемых лекарственных препаратов и других методов лечения, в том числе озонотерапевтических процедур [8,22,24]. Важно отметить, что данный мониторинг будет предельно индивидуализирован, что обусловлено ориентацией не на предустановленные нормативные показатели, а на исходный характер свободного и инициированного кристаллогенеза слюны конкретного пациента [22,24]. Это позволяет постоянно контролировать метаболический статус больного на всех этапах терапии.

Особый интерес в плане ведения пациентов с термическими поражениями представляет возможность предсказания течения и исхода ожоговой болезни [20,37,42, 48,50], что трактуется нами как прогностическая роль биокристалломики. Первые данные, касающиеся сопоставления кристаллогенных и инициирующих свойств биосред больных с различными исходами термической травмы позволяют предполагать перспективность данного направления исследований [22,23]. Дальнейшей целью этих изысканий является оптимизация тактики ведения рассматриваемого контингента пациентов, прежде всего, находящихся в критическом состоянии (в условиях отделения или палаты интенсивной терапии [22,37,40]), что дополнительно имеет экономическое обоснование, связанное с экономичностью и достаточной информативностью выполнения биокристаллоскопического исследования.

Задача создания прогностических моделей решается на практике путем применения методов математического моделирования, использования многомерных статистических методов (множественный регрессионный анализ, дискриминантный анализ) в отношении данных динамического исследования собственного и инициированного кристаллообразования слюны [8].

Значимым фактором оценки состояния больного является верификация наличия и степени тяжести ожогового эндотоксикоза. Имеющиеся данные позволяют утверждать, что кристаллоскопическая диагностика указанного состояния возможна [2,9,10,18,19,22,23,27,31,36,41], причем имеют место как маркеры, указывающие на наличие токсемии в целом [10,19,31,36,41], так и специфические критерии ожогового генеза интоксикации [9,22,23,27]. Кроме того, подобным образом верифицируется не только факт наличия эндотоксикоза, но и степень его тяжести. Нами установлено [22,23], что по мере нарастания тяжести эндотоксемии увеличивается хаотизация кристаллоскопических и тезиграфических фаций сыворотки крови, слюны и мочи, что проявляется в закономерном росте степени деструкции фации, формировании ячеистости и снижении равномерности распределения элементов картины. Также отмечается тенденция к преобладанию одиночно-кристаллических структур и аморфных образований над более сложными поликристаллическими дендритными фигурами.

Практически свободной остается ниша, связанная с научно-исследовательской значимостью изучения характера собственного и инициированного кристаллообразования биологических субстратов больных комбустиологического профиля. В данной проблеме логично выделить три основных аспекта: уточнение патогенеза ожоговой болезни при оценке кристаллогенеза пациентов, применение биокристаллографии в экспериментальной комбустиологии, а также рассмотрение физико-химических свойств биосред пациентов с термической травмой в условиях *in vitro* [7,25,43,44,47,52].

Первый пункт практически реализуется при сравнительной оценке особенностей кристаллизации различного биологического материала, в том числе и малоиспользуемого (раневое отделяемое, гомогенаты тканей, соскобы и мазки-отпечатки с поверхности раны и т. д. [11]). Применение последних позволяет более точно описать локальные сдвиги обмена веществ, обусловленные ожоговой травмой. Рассмотрение нескольких биожидкостей способствует составлению целостной метаболической «картины» патологии с учетом локального и системного эффекта, наличия и степени выраженности эндогенной интоксикации. Подобный подход к анализу обеспечивает исследование более тонких механизмов и характера метаболических перестроек организма при термическом поражении, причем предпочтительным представляется использование одновременно нескольких биологических субстратов, имеющих различное происхождение и позволяющих оценивать патологический процесс сразу на всех возможных уровнях проявления ожоговой болезни: локальном, внутрисистемном и организменном [8,17,22,23,28,34,46].

Для четкого понимания механизмов развития ожоговой болезни и ожогового шока важной является возможность моделирования данной патологии на животных, что находит отражение в экспериментальной комбустиологии. К настоящему моменту в литературе недостаточно представлены методологические и методические основы воспроизведения термической травмы на лабораторных животных [5,6,49,51]. Они должны включать подготовительную фазу эксперимента [планирование, выбор способа эффективного воздействия, отбор модельных животных с учетом их вида, состояния здоровья, стандартности физиологических показателей, достаточной восприимчивости к термическим воздействиям, удобства для адекватной оценки как непосредственного, так и отдаленного (репаративного или танатогенного) периода последствия], собственно выполнение исследования (особенности нанесения ожогового поражения, дальнейшее ведение животных – моделирование сочетанных травм, экспериментальное медикаментозное и/или оперативное лечение и т. д.), а также подходы к анализу и осмыслению результатов работы. Кристаллоскопические методы исследования биологических субстратов в этом случае могут быть использованы как способ верификации наличия и степени тяжести ожоговой болезни, оценки глубины метаболических сдвигов, ассоциированных с термической травмой, а также как критерий, позволяющий контролировать эффективность применяемой экспериментальной терапии. По мнению различных авторов [8,10,19,36], наиболее подходящими биожидкостями для выполнения тезиокристаллоскопического анализа у лабораторных животных являются сыворотка крови, моча и копрофильтрат. Последний для проведения тезиокристаллоскопии нуждается в дополнительной обработке, включающей разведение в дистиллированной воде, гомогенизацию и фильтрацию. Для приготовления микропрепаратов рекомендуется использовать данный фильтр, который обладает достаточной информативностью о компонентном составе и физико-химических свойствах копрофильтрата. Как и относительно биосред организма человека, при исследовании биоматериала животных предпочтительно подвергать изучению одновременно несколько разнородных биосубстратов, полученных от одной и той же особи. Повышению информативности анализа способствует динамическая оценка характера свободного и инициированного кристаллообразования биологических жидкостей в нескольких контрольных точках.

Отдельным аспектом применения методов биокристалломики является изучение физико-химических свойств биологического материала пациентов комбустиологического профиля, которые возможно установить с помощью свободной и инициированной кристаллизации биожидкостей [3,4,8,12-15,24,29,30,39,43-48,52]. Так, на основании оценки результата непосредственного кристаллогенеза биосреды (кристаллоскопической фации) можно предположить наличие сдвигов в концентрациях веществ, относительно которых известна форма образуемых ими кристаллических структур [8,24,35,46]. Данные инициированной кристаллизации биосубстрата (тезиграфическая фация), трактуемые нами как его «поведение» в различных условиях, позволяют изучить целый ряд показателей, в числе которых разброс молекулярных масс компонентов биожидкости, устойчивость биосистемы к варьирующим значениям pH, осмолярности, использованию

химически и биологически (метаболически) активных и инертных кристаллообразователей и других [46].

Подобные теоретические изыскания важны не только в целях фундаментального обоснования происходящих биохимических и биофизических процессов в высыхающей капле, они также позволяют более глубоко рассмотреть молекулярные механизмы развития ожоговой болезни и возникающие в организме адаптивные и репаративные процессы, что в свою очередь, способствует совершенствованию диагностики, дифференциальной диагностики и назначения патогенетически обоснованного хирургического и медикаментозного лечения термических поражений.

Заключение

В целом, кристаллоскопические методы исследования биологических субстратов, в настоящее время практически не используемые в комбустиологии, способны занять значительную нишу как простой, экономичный и высокоинформативный экспресс-тест, позволяющий решить большой пласт задач фундаментального и клинического плана, касающихся патогенеза, диагностики и лечения термической травмы. Правильное использование достижений биокристалломики в отношении пациентов с ожоговой болезнью может дать дополнительную информацию о наличии и степени тяжести ассоциированного с ней эндотоксикоза, а также адекватно скорректировать схему назначаемого лечения. Этому будут способствовать исследования в области моделирования ожогового поражения (экспериментальная комбустиология).

Список литературы

1. Антропова И.П., Габинский Я.Л. Кристаллизация биожидкости в закрытой ячейке на примере слюны. *Клиническая лабораторная диагностика* 1997; (8): 36-38.
2. Байдаулет И.О. Кристаллографические свойства спинномозговой жидкости при хронической интоксикации неорганическими соединениями фосфора. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 2003; (6): 50-52.
3. Барер Г.М., Денисов А.Б., Стурова Т.М. Вариабельность кристаллических агрегатов ротовой жидкости в норме. *Российский стоматологический журнал* 2003; (1): 33-35.
4. Барер Г.М., Денисов А.Б., Михалева И.Н. с соавт. Кристаллизация ротовой жидкости. Состав и чистота поверхности подложки. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1998; 126 (12): 693-696.
5. Баринов Э.Ф., Карасев И.В. Локализация повреждения в канальцах нефрона при термической травме кожи. *Архив клинической и экспериментальной медицины* 2004; 13 (1-2): 18-21.
6. Баринов Э.Ф., Лам М.М. Роль метаболитов арахидоновой кислоты в нарушении осмотического концентрирования у крыс после термической травмы кожи. *Таврический медико-биологический вестник* 2006; 9 (1): 122-126.

7. Болгов С.В., Лошкарев В.П., Коротких Н.Г. с соавт. Влияние факторов внешней среды на кристаллизацию ротовой жидкости. *Стоматология* 2002; 81 (4): 13-16.
8. Воробьев А.В., Мартусевич А.К., Перетягин С.П. Кристаллогенез биологических жидкостей и субстратов в оценке состояния организма. Нижний Новгород: ФГУ «ННИИТО Росмедтехнологий»; 2008. 384 с.
9. Воробьев А.В., Перетягин С.П., Погодин И.Е. с соавт. Новая технология в оценке тяжести эндотоксемии при ожоговой болезни. *Нижегородский медицинский журнал, Прил. «Травматология, ортопедия, комбустиология»* 2006: 296-298.
10. Громова И.П. Кристаллоскопический способ изучения сыворотки крови в токсиколого-гигиеническом эксперименте методом «открытая капля». *Гигиена и санитария* 2005; (2): 66-69.
11. Девяткин А.А., Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. с соавт. Морфологическая картина водянистой влаги в оценке патофизиологических механизмов инволютивного катарактогенеза. *Вестник офтальмологии* 2004; (1): 40-42.
12. Денисов А.Б. Алгоритм оценки кристаллических фигур, полученных при высушивании смешанной слюны. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2004; 136 (7): 37-40.
13. Денисов А.Б. Микрорекристаллизация слюны: новые методические подходы. *Стоматология* 2007; 86 (5): 20-23.
14. Дерябина Н.И., Залеский М.Г. Содержание белковых компонентов в капле сыворотки крови при ее высушивании. *Вестник новых медицинских технологий* 2005; 12 (1): 85-87.
15. Залеский М.Г., Эмануэль В.Л. Физико-химическая интерпретация результатов исследования литогенной мочи с помощью диагностикума «Литос-система». *Клиническая лабораторная диагностика* 2005; (12): 19-23.
16. Камакин Н.Ф., Мартусевич А.К., Кошкин А.Н. Перспективы развития кристаллографических методов исследования. *Вятский медицинский вестник* 2003; (3): 6-11.
17. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н. Тезиографические исследования крови и их практические возможности. *Вестник новых медицинских технологий* 2004; 11 (1-2): 23-25.
18. Кузнецов Н.Н., Вершинина Г.А., Скопинов С.М. Оптико-поляризационные и рефрактометрические методы в оценке степени тяжести синдрома эндогенной интоксикации у детей. Сб. науч. тр. 2-й всеросс. научно-практ. конф. «Морфология биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения». Москва, 2001, С. 30-33.
19. Кулмагамбетов И.Р., Муравлева Л.Е., Койков В.В. Состояние окислительного метаболизма и кристаллообразующие свойства крови экспериментальных животных при интоксикации несимметричным диметилгидразином. *Биомедицинская химия* 2007; 53 (3): 276-283.
20. Курнышева Н.И., Нагорнова Н.Д., Деев А.И. Исследование слезной жидкости в прогнозировании течения глаукоматозной оптической нейропатии. *Клиническая геронтология* 2003; (9): 91.
21. Мартусевич А.К. Биокристалломика как наука о спонтанном, направленном и управляемом биокристаллогенезе. *Информатика и системы управления* 2008; (2): 145-148.
22. Мартусевич А.К., Перетягин С.П. Роль кристаллографии биосред при оценке эффективности лечения ожогового эндотоксикоза. *Медицинская помощь* 2008; (2): 11-14.
23. Мартусевич А.К., Перетягин С.П., Погодин И.Е. с соавт. Тезиокристаллоскопический «портрет» пациента с ожоговой болезнью в зависимости от степени эндотоксикоза. *Казанский медицинский журнал* 2007; 88 (4) Прил., С.: 311-312.

24. Мартусевич А.К., Камакин Н.Ф. Унифицированный алгоритм исследования свободного и инициированного кристаллогенеза биологических жидкостей. *Клиническая лабораторная диагностика* 2007; (6): 21-24.
25. Михалева И.Н., Ревокатова И.П., Барер Г.М. с соавт. Кристаллизация ротовой жидкости при различных условиях. *Проблемы нейростоматологии и стоматологии* 1998; (1): 4-6.
26. Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. Ожоги: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2000. 480 с.
27. Перетягин С.П., Мартусевич А.К., Погодин И.Е. Лабораторный контроль эффективности озонотерапии ожогового эндотоксикоза. *Клиническая лабораторная диагностика* 2007; (9): 64.
28. Плаксина Г.В., Римарчук Г.В., Бутенко С.В. Клиническое значение кристаллографического и кристаллоскопического метода исследования мочи. *Клиническая лабораторная диагностика* 1999; (10): 34.
29. Рапис Е.Г. Белок и жизнь. Самоорганизация, самосборка и симметрия наноструктурных супрамолекулярных пленок белка. М.: «МИЛТА - ПКП ГИТ», 2003. 368 с.
30. Савина Л.В. Кристаллоскопические структуры сыворотки крови здорового и больного человека. Краснодар, 1999. 238 с.
31. Савина Л.В., Кокуева О.В., Яковенко М.С. Метаболические структуры сыворотки крови при эндогенной интоксикации у больных хроническим панкреатитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2007; Прил. 1: 265.
32. Савина Л.В., Павлищук С.А., Самсыгин В.Ю. с соавт. Поляризационная микроскопия в диагностике обменных нарушений. *Клиническая лабораторная диагностика* 2003; (3): 11-13.
33. Савина Л.В. Структурообразование сыворотки крови в условиях вакуума. *Клиническая лабораторная диагностика* 1999; (11): 48.
34. Тарасевич Ю.Ю. Механизмы и модели дегидратационной самоорганизации биологических жидкостей. *Успехи физических наук* 2004; 174 (7): 779-790.
35. Тарусинов Г.А. Кристаллографическое исследование мочи в диагностике и дифференциальной диагностике диффузных заболеваний соединительной ткани у детей. *Педиатрия* 1994; (1): 55-57.
36. 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): 23-24.
37. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей в клинической лабораторной диагностике. *Клиническая лабораторная диагностика* 2002; (3): 25-32.
38. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М: Хризопраз, 2001. 304 с.
39. Шатохина С.Н. Значение биоминерализации в норме и патологии. *Медицинская кафедра* 2006; (1): 14-19.
40. Шевердин Ю.П., Чумак П.Я. Кристаллографическое исследование крови у больных острым панкреатитом. *Клиническая хирургия* 1987; (11): 64-65.
41. Ющенко А.А., Даудова А.Д., Аюпова А.К. с соавт. Использование морфоструктурной реакции сыворотки крови в токсикологической оценке лекарственных средств. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2004; 140 (7): 113-117.

42. Azoury R., Garside J., Robertson W.G. Calcium oxalate precipitation in a flow system: An attempt to stimulate in the early stages of stone formation in the renal tubules. *J. Urol.* 1986; 136 (1): 150-153.
43. Chernov A.A. Crystall growth and crystallography. *Acta Crystallography* 1998; 54 (1): 859-872.
44. Kitamura M., Ueno S., Sato K. Molecular aspects of the polymorphic crystallization of amino acids and lipids. In: Othaki H., editors. *Crystallization processes*. Chichester: John Wiley and Sons, 1998, Vol. 3, P. 99.
45. Maksimov S.A., Kureljak D.S. Some characteristics of separateness of facia of the whey of blood. *Bull. Int. Sci. Surg. Ass.* 2006; 1 (3): 63-64.
46. Martusevich A.K., Kamakin N.F. Crystallography of biological fluid as a method of evaluating its physicochemical characteristics. *Bull. Exper. Biol. Med.* 2007; 143 (3): 385-358.
47. Pauchard, L., Parrisé F., Allain C. Influence of salt content on crack patterns formed through colloidal suspension desiccation. *Phys. Rev. E.* 1999; 59: 3737.
48. Ryall R.L., Hibberd C.M., Mazzachi B.C. Inhibitory activity of whole urine: a comparison of urines from stone formers and healthy subjects. *Clin. Chim. Acta* 1986; 154 (1): 59-67.
49. Sener G., Kabasakal L., Cetinel S. Leukotriene receptor blocker montelukast protects against burn-induced oxidative injury of the skin and remote organs. *Burns* 2005; 31 (5): 587-596.
50. Shabalin V.N., Shatokhina S.N., Yakovlev S.A. Character of blood crystallization as an integral index of organism homeostasis. *Phys. Chem. Biol. Med.* 1995; 2 (1): 6-9.
51. Singe, A.J., Berruti L., Thode H.C.Jr. et al. Standardized burn model using a multiparametric histologic analysis of burn depth. *Acad. Emerg. Med.*, 2000; 7 (1): 1-6.
52. Yakhno T., Yakhno V., Sanin A. et al. Dynamics of Phase Transitions in Drying Drops as an Information Parameter of Liquid Structure. *Nonlinear Dynamics* 2002; 39 (4): 369-374.

Perspectives for monitoring of physical and chemical properties of biological fluids in combustiology

Martusevich A. K.

Doctor of Biology, Head, University clinics Medical Biophysics laboratory

Dmitrochenkov A. V.

Doctor of Medicine, Head, Chair for Medical Rehabilitation

Razumovsky A. V.

Doctor of Medicine, Professor, Chair for Medical Rehabilitation

Galova E. A.

PhD, Scientific Director, University clinics

Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod

Corresponding author: Andrey K. Martusevich e-mail: cryst-mart@yandex.ru

Conflict of interest: None declared

Summary

The article systemizes data on a new medical science field - biocrystallogics in experimental and clinical combustiology. Research in the area is based on the complex study of human and animals' crystallogenic and initiated properties of any biological substrata by special methodology and methods system. Potential spheres of biocrystallogics methods use in clinical combustiology are shown. There are burn disease complications diagnostics, pharmacotherapy choice and its effectiveness monitoring, burn results prognosing etc. Possibilities of biocrystallogics methods use as metabolic status estimation instrument at burn experimental modeling are demonstrated.

Key words: biocrystallogics, combustiology, metabolism, diagnostics, biocrystallization

References

1. Antropova I.P., Gabinskij Ya.L. Kristallizaciya biozhidkosti v zakrytoj yachejke na primere slyuny [Crystallization of a biofluid in a closed cell by the example of saliva]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]* 1997; (8): 36-38. (In Russ.)
2. Bajdaulet I.O. Kristallograficheskie svoystva spinnomozgovoy zhidkosti pri hronicheskoy intoksikacii neorganicheskimi soedineniyami fosfora [Crystallographic properties of cerebrospinal fluid in chronic intoxication with inorganic phosphorus compounds]. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova [S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]* 2003; (6): 50-52.
3. Barer G.M., Denisov A.B., Sturova T.M. Variabel'nost' kristallicheskih agregatov rotovoj zhidkosti v norme [Normal variability of crystalline aggregates of the oral liquid]. *Rossijskij stomatologicheskij zhurnal [Russian Dental Journal]* 2003; (1): 33-35.
4. Barer G.M., Denisov A.B., Mihaleva I.N. et al. Kristallizaciya rotovoj zhidkosti. Sostav i chistota poverhnosti podlozhki [Crystallization of oral fluid. Composition and cleanliness of the substrate surface]. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]* 1998; 126 (12): 693-696.
5. Barinov E.F., Karasev I.V. Lokalizaciya povrezhdeniya v kanal'cah nefrona pri termicheskoj travme kozhi [Localization of damage in the tubules of the nephron during thermal skin trauma]. *Arhiv klinicheskoy i ehksperimental'noj mediciny [Archive of Clinical and Experimental Medicine]* 2004; 13 (1-2): 18-21.
6. Barinov E.F., Lam M.M. Rol' metabolitov arahidonovoj kisloty v narushenii osmoticheskogo koncentrirvaniya u krysov posle termicheskoj travmy kozhi [The role of arachidonic acid metabolites in the disturbance of osmotic concentration in rats after thermal skin injury]. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik [Tavrishesky medico-biological bulletin]* 2006; 9 (1): 122-126.
7. Bolgov S.V., Loshkarev V.P., Korotkih N.G. et al. Vliyanie faktorov vneshnej sredy na kristallizaciyu rotovoj zhidkosti [The influence of environmental factors on the crystallization of the oral fluid]. *Stomatologiya [Stomatology]* 2002; 81 (4): 13-16.
8. Vorob'ev A.V., Martusevich A.K., Peretyagin S.P. Kristallogenez biologicheskikh zhidkostej i substratov v ocenke sostoyaniya organizma [Crystallogeneses of biological fluids and substrates in assessing the state of the body.]. Nizhnij Novgorod: FGU «NNIITO Rosmedtehnologij»; 2008.
9. Vorob'ev A.V., Peretyagin S.P., Pogodin I.E. et al. Novaya tekhnologiya v ocenke tyazhesti ehndotoksemii pri ozhogovoj bolezni [New technology in assessing the severity of endotoxemia in burn disease]. *Nizhegorodskij medicinskij zhurnal, Pril. «Travmatologiya, ortopediya, kombustologiya» [Nizhny Novgorod Medical Journal, Suppl. Traumatology, Orthopedics, Combustiology]* 2006: 296-298.

10. Gromova I.P. Kristalloskopicheskiy sposob izucheniya syvorotki krovi v toksikologo-gigienicheskom ehksperimente metodom «otkrytaya kaplya» [Crystalloscopic method of studying blood serum in a toxicological-hygienic experiment by the "open drop" method]. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and sanitation]* 2005; (2): 66-69.
11. Devyatkin A.A., Shatohina S.N., Shabalin V.N. et al. Morfologicheskaya kartina vodyanistoj vlagi v ocenke patofiziologicheskikh mekhanizmov involyutivnogo kataraktogeneza [Morphological picture of watery moisture in the evaluation of pathophysiological mechanisms of involutive cataractogenesis]. *Vestnik oftal'mologii [Bulletin of Ophthalmology]* 2004; (1): 40-42.
12. Denisov A.B. Algoritm ocenki kristallicheskih figur, poluchennyh pri vysushivaniy smeshannoy slyuny [Algorithm for evaluating crystalline figures obtained by drying mixed saliva]. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]* 2004; 136 (7): 37-40.
13. Denisov A.B. Mikrokristallizatsiya slyuny: novye metodicheskie podhody [Microcrystallization of saliva: new methodological approaches.]. *Stomatologiya [Stomatology]* 2007; 86 (5): 20-23
14. Deryabina N.I., Zaleskiy M.G. Soderzhanie belkovykh komponentov v kaple syvorotki krovi pri ee vysyhanii [The content of protein components in a drop of blood serum when it dries]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij [Bulletin of new medical technologies]* 2005; 12 (1): 85-87.
15. Zaleskiy M.G., EHmanuehl' V.L. Fiziko-himicheskaya interpretatsiya rezul'tatov issledovaniya litogennoj mochi s pomoshch'yu diagnostikuma «Litos-sistema» [Physicochemical interpretation of the results of the study of lithogenic urine with the help of the Diagnosticum "Lithos-system"]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]* 2005; (12): 19-23.
16. Kamakin N.F., Martusevich A.K., Koshkin A.N. Perspektivy razvitiya kristallograficheskikh metodov issledovaniya [Prospects for the development of crystallographic methods of research]. *Vyatskiy medicinskiy vestnik [Vyatka medical bulletin]* 2003; (3): 6-11.
17. Kidalov V.N., Hadarcev A.A., Yakushina G.N. Teziograficheskie issledovaniya krovi i ih prakticheskie vozmozhnosti [Thersiological studies of blood and their practical possibilities]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij [Bulletin of new medical technologies]* 2004; 11 (1-2): 23-25.
18. Kuznecov N.N., Vershinina G.A., Skopinov S.M. Optiko-polyarizacionnye i refraktometricheskie metody v ocenke stepeni tyazhesti sindroma ehndogennoj intoksikatsii u detej. Sb. nauch. tr. 2-j vseross. nauchno-prakt. konf. «Morfologiya biologicheskikh zhidkostej v diagnostike i kontrole ehffektivnosti lecheniya» [Optical-polarization and refractometric methods in assessing the severity of the syndrome of endogenous intoxication in children. Collected works of the 2-nd All-Russian scientific and practical conference "Morphology of biological fluids in the diagnosis and control of the effectiveness of treatment"]. Moscow, 2001: 30-33.
19. Kulmagambetov I.R., Muravleva L.E., Kojkov V.V. Sostoyanie oksidativnogo metabolizma i kristalloobrazuyushchie svoystva krovi ehksperimental'nyh zhivotnyh pri intoksikatsii nesimmetrichnym dimetilgidrazinom [The state of oxidative metabolism and crystal-forming properties of blood of experimental animals with intoxication with asymmetric dimethylhydrazine]. *Biomedicinskaya himiya [Biomedical Chemistry]* 2007; 53 (3): 276-283.
20. Kurnysheva N.I., Nagornova N.D., Deev A.I. Issledovanie sleznoj zhidkosti v prognozirovaniy techeniya glaukomatoznoj opticheskoy nejropatii [Investigation of tear fluid in predicting the course of glaucomatous optic neuropathy]. *Klinicheskaya gerontologiya [Clinical gerontology]* 2003; (9): 91.
21. Martusevich A.K. Biokristallomika kak nauka o spontannom, napravlennom i upravlyaemom biokristallogeneze [Biocrystallography as a science of spontaneous, directed and controlled biocrystallogenesis]. *Informatika i sistemy upravleniya [Informatics and management systems]* 2008; (2): 145-148.
22. Martusevich A.K., Peretyagin S.P. Rol' kristallografii biosred pri ocenke ehffektivnosti lecheniya ozhogovogo ehndotoksikoza [The role of crystallography of bio-agents in assessing the effectiveness of treatment of burn endotoxemia]. *Medicinskaya pomoshch' [Medical care]* 2008; (2): 11-14.

23. Martusevich A.K., Peretyagin S.P., Pogodin I.E. et al. Teziokristalloskopicheskiy «portret» pacienta s ozhogovoy bolezn'yu v zavisimosti ot stepeni ehndotoksikoza [Tesiocrystalloscopic "portrait" of a patient with a burn disease, depending on the degree of endotoxycosis]. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal [Kazan Medical Journal]* 2007; 88 (4) Suppl.: 311-312.
24. Martusevich A.K., Kamakin N.F. Unificirovannyj algoritm issledovaniya svobodnogo i iniciirovannogo kristallogeneza biologicheskikh zhidkostej [Unified algorithm for studying free and initiated crystallogenesis of biological fluids]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]* 2007; (6): 21-24.
25. Mihaleva I.N., Revokatova I.P., Barer G.M. et al. Kristallizaciya rotovoj zhidkosti pri razlichnykh usloviyah [Crystallization of the oral fluid under various conditions]. *Problemy nejrostomatologii i stomatologii [Problems of Neurostomatology and Dentistry]* 1998; (1): 4-6.
26. Paramonov B.A., Poremskiy Y.O., Yablonskiy V.G. Ozhogi: rukovodstvo dlya vrachej [Burns: a guide for doctors]. SPb.: SpecLit; 2000.
27. Peretyagin S.P., Martusevich A.K., Pogodin I.E. Laboratornyj kontrol' ehffektivnosti ozonoterapii ozhogovogo ehndotoksikoza [Laboratory monitoring of the effectiveness of ozonotherapy for burn endotoxycosis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]* 2007; (9): 64.
28. Plaksina G.V., Rimarchuk G.V., Butenko S.V. Klinicheskoe znachenie kristallograficheskogo i kristalloskopicheskogo metoda issledovaniya mochi [Clinical significance of crystallographic and crystalloscopic method of urinalysis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]* 1999; (10): 34.
29. Rapis E.G. Belok i zhizn'. Samoorganizaciya, samosborka i simmetriya nanostrukturnykh supramolekulyarnykh plenok belka [Protein and life. Self-organization, self-assembly and symmetry of nanostructured supramolecular protein films]. Moscow: «MILTA - PKP GIT», 2003.
30. Savina L.V. Kristalloskopicheskie struktury syvorotki krovi zdorovogo i bol'nogo cheloveka [Crystalloscopic structures of blood serum in healthy and sick people]. Krasnodar, 1999.
31. Savina L.V., Kokueva O.V., Yakovenko M.S. Metabolicheskie struktury syvorotki krovi pri ehndogennoj intoksikacii u bol'nykh hronicheskim pankreatitom [Metabolic structures of blood serum in endogenous intoxication in patients with chronic pancreatitis]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya [Experimental and clinical gastroenterology]* 2007; Suppl. 1: 265.
32. Savina L.V., Pavlishchuk S.A., Samsygin V.Y. et al. Polyarizacionnaya mikroskopiya v diagnostike obmennykh narushenij [Polarization microscopy in the diagnosis of metabolic disorders]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]* 2003; (3): 11-13.
33. Savina L.V. Strukturnoobrazovanie syvorotki krovi v usloviyah vakuuma [Structurization of blood serum under vacuum]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]* 1999; (11): 48.
34. Tarasevich Yu.Yu. Mekhanizmy i modeli degidratacionnoj samoorganizacii biologicheskikh zhidkostej [Mechanisms and models of dehydration self-organization of biological fluids]. *Uspekhi fizicheskikh nauk [Successes of physical sciences]* 2004; 174 (7): 779-790.
35. Tarusinov G.A. Kristallograficheskoe issledovanie mochi v diagnostike i differencial'noj diagnostike diffuznykh zabolevanij soedinitel'noj tkani u detej [Crystallographic examination of urine in the diagnosis and differential diagnosis of diffuse connective tissue diseases in children]. *Pediatrics [Pediatrics]* 1994; (1): 55-57.
36. Trizno N.N., Bednov I.A., Rezaev A.A. Morfologicheskie osobennosti biozhidkostej organizma krysa pri hronicheskom vozdeystvii serosoderzhashchego gaza [Morphological features of biofluids in the body of rats during chronic exposure to sulfur-containing gas]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij [Bulletin of new medical technologies]* 2003; (1-2): 23-24.

37. Shabalin V.N., Shatohina S.N. Morfologiya biologicheskikh zhidkostej v klinicheskoj laboratornoj diagnostike [Morphology of biological fluids in clinical laboratory diagnostics]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]* 2002; (3): 25-32.
38. Shabalin V.N., Shatohina S.N. Morfologiya biologicheskikh zhidkostej cheloveka [Morphology of human biological fluids]. Moscow: Hrizopraz, 2001.
39. Shatohina S.N. Znachenie biomineralizacii v norme i patologii [The importance of biomineralization in norm and pathology]. *Medicinskaya kafedra [Medical Chair]* 2006; (1): 14-19.
40. Sheverdin Yu.P., Chumak P.Ya. Kristallograficheskoe issledovanie krovi u bol'nyh ostrym pankreatitom [Crystallographic study of blood in patients with acute pancreatitis]. *Klinicheskaya hirurgiya [Clinical Surgery]* 1987; (11): 64-65.
41. Yushchenko A.A., Daudova A.D., Ayupova A.K. et al. Ispol'zovanie morfostrukturnoj reakcii syvorotki krovi v toksikologicheskoj ocenke lekarstvennyh sredstv [The use of the morphostructural reaction of blood serum in the toxicological evaluation of drugs]. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]* 2004; 140 (7): 113-117.
42. Azoury R., Garside J., Robertson W.G. Calcium oxalate precipitation in a flow system: An attempt to stimulate in the early stages of stone formation in the renal tubules. *J. Urol.* 1986; 136 (1): 150-153.
43. Chernov A.A. Crystall growth and crystallography. *Acta Crystallography* 1998; 54 (1): 859-872.
44. Kitamura M., Ueno S., Sato K. Molecular aspects of the polymorphic crystallization of amino acids and lipids. In: Othaki H., editors. *Crystallization processes*. Chichester: John Wiley and Sons, 1998, Vol. 3, P. 99.
45. Maksimov S.A., Kureljak D.S. Some characteristics of separateness of facia of the whey of blood. *Bull. Int. Sci. Surg. Ass.* 2006; 1 (3): 63-64.
46. Martusevich A.K., Kamakin N.F. Crystallography of biological fluid as a method of evaluating its physicochemical characteristics. *Bull. Exper. Biol. Med.* 2007; 143 (3): 385-358.
47. Pauchard, L., Parris F., Allain C. Influence of salt content on crack patterns formed through colloidal suspension desiccation. *Phys. Rev. E.* 1999; 59: 3737.
48. Ryall R.L., Hibberd C.M., Mazzachi B.C. Inhibitory activity of whole urine: a comparison of urines from stone formers and healthy subjects. *Clin. Chim. Acta* 1986; 154 (1): 59-67.
49. Sener G., Kabasakal L., Cetinel S. Leukotriene receptor blocker montelukast protects against burn-induced oxidative injury of the skin and remote organs. *Burns* 2005; 31 (5): 587-596.
50. Shabalin V.N., Shatokhina S.N., Yakovlev S.A. Character of blood crystallization as an integral index of organism homeostasis. *Phys. Chem. Biol. Med.* 1995; 2 (1): 6-9.
51. Singe, A.J., Berruti L., Thode H.C.Jr. et al. Standardized burn model using a multiparametric histologic analysis of burn depth. *Acad. Emerg. Med.*, 2000; 7 (1): 1-6.
52. Yakhno T., Yakhno V., Sanin A. et al. Dynamics of Phase Transitions in Drying Drops as an Information Parameter of Liquid Structure. *Nonlinear Dynamics* 2002; 39 (4): 369-374.