

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №1

2020



УДК 546.212

03.01.04 Биохимия 14.03.03 Патологическая физиология

ВОДА КАК СТРУКТУРНАЯ МАТРИЦА ЖИЗНИ© **Фаращук Н.Ф.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Обобщить результаты исследований структурных фракций воды в крови животных и человека при экстремальных воздействиях и патологических состояниях, проведенных сотрудниками СГМУ.

Методика. В работе представлены результаты анализа научных статей и диссертаций по данной проблеме, написанных автором и сотрудниками СГМУ за последние 30 лет.

Результаты. Экспериментально установлена зависимость изменения степени гидратации биополимеров крови животных во время их адаптации к внешним факторам. При развитии стресс-реакции на воздействия внешней среды в период срочной адаптации степень гидратации биополимеров повышается в стадии резистентности и снижается в стадии истощения, устанавливается на более высоком уровне чем в норме в результате долговременной адаптации и снижается при развитии дезадаптации. В связи с этим, расширяются представления о структурной основе адаптации организма. Адаптационная стабилизация тканевых структур заключается не только в количественных изменениях, в частности в накоплении стресс-белков, но и одновременно в таком пространственном изменении важнейших биополимеров, которое соответствует наибольшей степени их гидратации. Образование структурированной гидратной оболочки биополимеров и субклеточных структур является универсальным приспособительным механизмом.

Заключение. Возмущение внутренней среды организма, возникающее во время экстремальных воздействий на организм и заболеваний, вызывает изменение структуры воды в крови как в интегрирующей среде. Соотношение содержания связанной и свободной воды в крови человека является неспецифическим показателем состояния внутренней среды организма, практически неизменяющимся в зависимости от пола в пределах зрелого возраста, что позволяет отнести его к ряду базисных параметров здоровья. Этот критерий молекулярного уровня позволяет также судить об эффективности проводимого лечения и степени реабилитации больных. Прослеживается корреляция между показателями структуры воды и результатами общеклинических, биохимических и функциональных исследований. Это еще раз подтверждает, что структурные образования воды являются матрицей для развития фундаментальных процессов в организме человека.

Ключевые слова: кровь, структура воды, гидратация, внешние факторы, патологические состояния, адаптация

WATER IS THE STRUCTURAL MATRIX OF LIFE

Farashchuk N.F.

*Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskoj St., 28**Abstract*

Objective. To summarize the results of research of water structural fractions in the animal and human blood at extreme exposures and pathological conditions carried out by the staff of the SSMU.

Methods. This paper represents the results of scientific papers and theses analysis on this problem, written by the author and staff of the SSMU over the past 30 years.

Results. The dependence of changes in the biopolymers degree of hydration in the blood of animals during their adaptation to external factors is established by experiment. In the development of stress-response to the external environment during the period of urgent adaptation, the biopolymers degree of hydration increases in the resistance stage and decreases in the stage of exhaustion, it is fixed at the higher level than normal as a result of long-term adaptation and decreases in the development of disadaptation. In this connection, the conceptions of the structural basis of the body's adaptation are expanding. Adaptive stabilization of tissue structures consists not only in quantitative changes, in particular in the accumulation of stress-proteins, but also in the spatial change of the most important biopolymers, which

corresponds to the greatest degree of their hydration. The formation of the structured hydrate shell of biopolymers and subcellular structures is a universal adaptive mechanism.

Conclusions. Disturbance of the internal medium of the body, which occurs during extreme influences on the body and diseases, causes the change of the water structure in the blood as in an integrating medium. The ratio of the amount of associated and free water in the human blood is a non-specific indicator of internal medium state of the body, which doesn't change the subject to the sex within acme, which allows referring it to the number of the basic health parameters. This molecular level criterion shows effectiveness of the treatment and the degree of patients' rehabilitation. There is a correlation between water structure indicators and results of general clinical, biochemical and functional research. This confirms the fact that the structural formations of water are the matrix for the development of fundamental processes in the human body.

Keywords: blood, the structure of water, hydration, environmental conditions, pathological conditions, adaptation

*Вода не только мать, но и матрица жизни.
Альберт Сент-Дьёрдьи*

Введение

То, что жизнь зародилась в воде, или что вода породила жизнь – это общепринятое представление. Накопилось большое количество экспериментальных фактов, свидетельствующих об особых свойствах воды в живых объектах. Установлено также, что состояние воды в тканях организма изменяется при различных физиологических и патологических процессах. Доказана справедливость утверждения, что «если вода является неременным условием активных жизненных проявлений, то и жизнь придает воде частные и парадоксальные свойства».

Вода является объединяющим компонентом всех биологических жидкостей и мягких тканей, не только средой, в которой протекают биологические процессы, но и активным компонентом живой системы. При этом вода в живых системах находится в двух фазовых состояниях – свободная вода и связанная с биомакромолекулами тканей. В последние годы усиленно обсуждается вопрос о специфической роли различных типов молекул воды в биологических тканях, определяемых как «связанная», или «гидратная», вода и «несвязанная», или «свободная», вода. Строгая ориентация молекул связанной воды на поверхности белковых молекул приводит к возникновению водной оболочки, по структуре напоминающей лед. Но не только макромолекула способствует упорядочиванию структуры воды, но и вода играет существенную роль в стабилизации структуры биополимеров.

Стабильность структуры гидратной оболочки белковых макромолекул признается необходимым условием для сохранения свойств и функций белка. Для проявления специфичности белков, наряду с характером и последовательностью составляющих их аминокислот, очень важным фактором является количество и структура связанной с ними воды. Эта фракция воды влияет на активность ферментов, структуру и функции биологических мембран, где она составляет 25-35% массы чистых мембранных структур. Сдвиги в соотношении свободной и связанной воды могут отражать изменения функционального состояния растительных и животных организмов. Белок и вода образуют единую систему, которую нельзя разделить на компоненты без нарушения ее внутреннего содержания. Биологические функции белков и других макромолекул могут фактически заключаться в образовании и разрушении водной структуры. В конечном итоге степень гидратации биомакромолекул в значительной степени определяет их структуру и функциональную активность.

Недавно показано, что белок «оживает», причём скачкообразно, по достижении определённого критического увлажнения. Ю.И. Хургиным обнаружено скачкообразное включение ферментативной активности белков в этих условиях. [21] Перестройка структуры белка, происходящая при увлажнении, близком к критическому, сопровождается образованием слоя «связанной» воды на поверхности белка. При критическом увлажнении (для большинства белков 0,3 г. воды на г. белка) поверхностный гидратный слой представляет собой «кружево». Составляющие его молекулы воды формируют мостики между полярными группами белка, выходящими на его поверхность, при этом белок становится подвижным, а его «жесткость» уменьшается. При увлажнении белка, превышающем критическое значение, гидратный слой несколько утолщается, а затем формируется фаза «объёмной» воды, напоминающей по своим свойствам обычную.

Большое значение в процессе гидратации имеют площадь поверхности соприкосновения макромолекулы с водой, её структура, конфигурация и способность к образованию водородных связей. Чем больше эта конфигурация макромолекулы подходит к решётке льда, тем выше упорядочивающая способность её поверхности [23]. Можно считать установленным фактом то, что способностью упорядочивать структуру окружающей воды обладают не только белки, но и все биомacroмолекулы [25].

Ряд авторов высказывают предположение о существовании двух фракций связанной воды – прочносвязанной и слабосвязанной [1, 2]. Следует подчеркнуть произвольность такого разделения. Оно используется, в основном, для удобства и в какой-то мере отражает экспериментальный метод, применяемый для исследования системы. В оценке количества связанной воды на молекулярном уровне также существуют две точки зрения. Согласно одной из них, стабилизирующее влияние макромолекул распространяется на значительное расстояние (порядка нескольких слоёв молекул воды) от поверхности растворённой молекулы [27]. Вторая точка зрения сводится к тому, что жёстко связанной с биомacroмолекулами воды относительно немного – порядка одного – двух молекулярных слоёв [10, 12, 15]. J. Vernal считает, что на поверхности белковых частиц структура воды высокой степени организации достигает иногда в толщину 10-20Å, что составляет до 30% массы всей гидратированной белковой молекулы [26]. За этой зоной, на расстоянии до 100Å, молекулы воды всё ещё остаются до некоторой степени ориентированными, так что, если даже среди них и присутствуют ионы, то перемещаться совершенно свободно они не могут.

Целью обзора явилось обобщение результатов исследований структурных фракций воды в крови животных и человека при экстремальных воздействиях и патологических состояниях, проведенных сотрудниками СГМУ.

Методика

Для проведения исследований мы использовали dilatометрический метод определения содержания структурированной воды, потому что он обладает рядом преимуществ. Во-первых, в отличие от других способов он регистрирует всю незамерзающую воду независимо от прочности связи или её структуры, т.е. всю воду, на которую макромолекулы не оказывают значимое влияние. Во-вторых, все физические методы исследования предполагают воздействие на изучаемый объект какого-то излучения, потока частиц, электрического или магнитного поля. Эти методы вполне адекватны для изучения стабильных физических и биологических объектов. Но речь идет о структурах воды, которые никак нельзя назвать стабильными и прочными. Они находятся в динамическом равновесии с жидкой фракцией и постоянно обмениваются между собой молекулами воды. Поэтому любое, даже незначительное внешнее воздействие может смещать это равновесие и влиять на количественные показатели, характеризующие степень структурирования образца воды. Dilatометрический метод не предусматривает какого-либо воздействия на воду. Точно измеренный в обычных условиях начальный объем образца уже является основной отправной точкой для последующего расчета соотношения структурированной и жидкоплавленной фракций воды. Последующим замораживанием мы приводим всю воду в кристаллическое состояние. В-третьих, метод не требует сложной аппаратуры, показывает стабильные результаты и может быть освоен в любой научной или клинической лаборатории.

Метод основан на свойстве воды увеличиваться в объеме при переходе в кристаллическое состояние. При замораживании ткани свободная вода кристаллизуется при температуре несколько ниже 0°C, а связанная с биомacroмолекулами вода начинает вымерзать лишь при температуре ниже -20°C. Полное её вымораживание происходит при значительно более низких температурах. Определенные затруднения при осуществлении этого метода состоят в том, чтобы точно зарегистрировать объемные изменения ткани во время ее замораживания, происходящие в результате увеличения объема кристаллизующейся свободной воды.

Впервые dilatометрию применили для определения количества свободной и связанной воды J. Foot, B. Sacston (1916), J. Vouyoucos (1917). С тех пор метод неоднократно совершенствовался.

В собственной лаборатории были разработаны dilatометрические методы, основные конструктивные компоненты которых и дополнительные устройства составили предмет трёх изобретений (а.с. №1442186, 1986 г.; №4428637, 1988 г.; №4779830, 1990г.) Методы позволяют определять содержание фракций воды как в плотных, так и в жидких тканях, и в объемах от 5 до 0,1 мл. Наиболее совершенным и точным является капиллярный метод, который и использовался

нами в большинстве опытов. Он позволяет провести полный анализ в небольшом количестве (0,5-1 мл) биологической жидкости.

Учитывая роль воды в функционировании живых систем, нас, в первую очередь, интересовал вопрос, какое значение имеет структура воды в развитии адаптации организма к неблагоприятным факторам внешней среды. Во-вторых, мы хотели выяснить, является ли соотношение структурных фракций воды универсальным и неспецифическим показателем внутренней среды организма при воздействии на него различных по природе повреждающих факторов в динамике развития срочной и долговременной адаптации.

Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальная часть. Изучили состояние воды в организме животных при воздействии на них различных по природе факторов окружающей среды. Схема экспериментов представлена в табл. 1 и 2. В опытах с острым перегреванием нами установлено, что во всех компонентах крови у крыс и в цельной крови у мышей динамика процессов гидратации крови отражает картину развития общего адаптационного синдрома и соответствует его внешним проявлениям.

Таблица 1. Изучение структуры воды в крови

№	Факторы	Условия
1	Перегревание	Острый опыт. Хронический опыт. На фоне фармакопротекторов
2	Шумовое воздействие	Острый опыт
3	Физическая нагрузка	Предельная нагрузка. На фоне фармакологических средств
4	Травма головного мозга	Дозированная травма мозговой ткани
5	Ионизирующее излучение	Острый опыт
6	Отравление CCl_4	Острый опыт. Хронический опыт
7	Отравление этанолом	Острый опыт
8	Влияние адаптогенов	Хронический опыт

Таблица 2. Изучение структуры воды в ткани мозга и печени

№	Факторы	Условия
1	Перегревание	Острый опыт. Хронический опыт
2	Гипоксия	Хронический опыт
3	Гипотермия	Острый опыт. Хронический опыт
4	Отравление CCl_4	Острый опыт. Хронический опыт

В период возбуждения животных в стадии «тревоги» общего адаптационного синдрома содержание связанной воды в крови уменьшается, содержание свободной увеличивается. В этот период в результате выброса в кровь большого количества гормонов и других биологически активных веществ, с целью мобилизации защитных сил организма, происходит нарушение гомеостаза и преобладание процессов катаболизма. Изменение химической среды в крови и тканях приводит к изменению взаимодействия между макромолекулами и водой, в результате чего уменьшается количество структурированной воды и частично разрушается гидратная оболочка. При дальнейшем перегревании, несмотря на падение уровня общей воды, происходит увеличение содержания связанной. Это соответствует второй стадии адаптационного синдрома – стадии резистентности, когда завершается мобилизация защитных механизмов, устанавливается системность и кооперативность их действия, происходит восстановление нарушенного равновесия функциональных систем и организм становится более устойчив к воздействию внешнего раздражителя. Самым глубинным, на уровне межмолекулярных связей химическим механизмом повышения этой устойчивости является формирование более мощной защитной гидратной оболочки на макромолекулах и субклеточных образованиях.

К моменту теплового удара содержание связанной воды в крови и в тканях снижается. У животных в результате продолжающегося перегревания, превышающего норму адаптации, наступает стадия истощения. Снижение содержания структурированной фракции воды можно объяснить грубыми функциональными и биохимическими изменениями в организме животных в этот период. Структура и функция биополимеров, измененная в этих условиях, соответствует наименьшей степени их гидратации. Трудно сказать, что первично – изменение функциональной

активности и пространственной структуры белков и других полимеров или разрушение защитной гидратной оболочки. Скорее всего, это единый, неразрывный взаимодействующий процесс.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что содержание структурных фракций воды в крови и её компонентах претерпевают фазовые изменения в зависимости от стадии развития адаптационного синдрома. Если проанализировать используемый нами наиболее значительный показатель процессов гидратации – коэффициент гидратации (КГ), который представляет собой отношение содержания связанной воды в исследуемой ткани к содержанию свободной, то мы получим наглядную картину динамики процесса гидратации в результате острого перегревания, что демонстрируется на рис. 1.

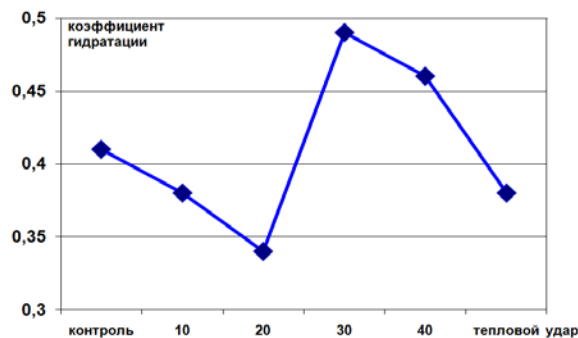


Рис. 1. Динамика коэффициента гидратации при остром перегревании

Из рисунка видно, что на 20-й мин. исследования, в период возбуждения животного (стадия тревоги общего адаптационного синдрома), коэффициент гидратации значительно ниже, чем исходный уровень, затем он резко возрастает в стадии резистентности животных (30 мин.) и становится ниже исходного уровня в стадии теплового удара (стадия истощения).

Длительная тренировка животных тепловой нагрузкой приводила к эффекту долгосрочной адаптации. О повышении термоустойчивости животных говорят меньшая скорость нарастания температуры тела и увеличение времени наступления теплового шока. У животных в результате тепловой тренировки повышался уровень связанной воды в крови, ткани мозга и печени, а при последующем остром перегревании колебания показателей фракций воды у них были значительно менее выражены, чем у нетренированных животных.

Таким образом, развитие долговременной адаптации животных к высокой температуре сопровождается стойким повышением содержания структурированной фракции воды и установлением новой точки «нулевого отсчета». Формирование более устойчивой гидратной оболочки биополимеров является непременным условием адаптации. Примерно к таким же изменениям в содержании структурных фракций воды и повышению устойчивости животного приводила и тренировка гипотермией. Поэтому не следует считать, как высказываются некоторые авторы, что температурный фактор может непосредственно влиять на состояние процессов гидратации в организме, потому что длительное воздействие и теплом, и холодом приводят в конечном счете к одному эффекту и количественному показателю адаптации – повышению количества структурированной воды в крови и тканях.

При использовании в эксперименте фармакопротектора – аминазина установлено, что в условиях его применения при остром перегревании снижение уровня связанной воды менее выражено, чем у контрольных животных. Таким образом, степень повреждения организма отражается в степени нарушения процессов гидратации.

В опытах с воздействием на животных ионизирующей радиации также регистрировались разного характера изменения в содержании связанной воды в крови в зависимости от времени наблюдения и дозы радиации (рис. 2). При дозе 4 и 6 Гр через сутки после облучения отмечалось повышение содержания связанной воды в крови, а затем его снижение. При дозе 8 Гр уже на первые сутки наблюдения содержание связанной воды было ниже, чем в контроле. Это значит, что такая высокая доза облучения к этому времени вызывала истощение адаптационных механизмов. Большинство животных этой группы погибали в течение первой недели наблюдения. Продолжительность жизни животных других групп была несравненно больше. Необходимо отметить, что более выраженные изменения в структурном состоянии воды наблюдались в форменных элементах крови, нежели в плазме. Это подтверждает известный факт выраженного повреждающего действия радиации на мембраны клеток.

Сильное звуковое воздействие на животных также вызывало у них развитие срочной адаптации и соответственно повышение содержания структурированной фракции воды в крови. Причем в этих условиях наибольшие изменения регистрировались в плазме крови, что объясняется специфичностью этого раздражающего фактора.

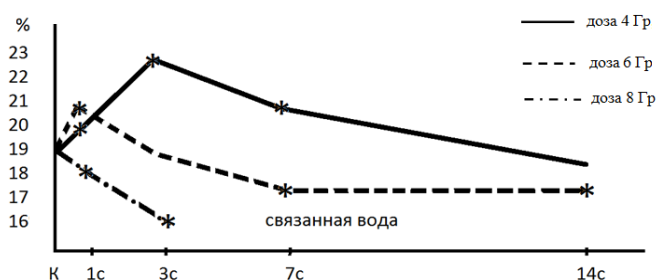


Рис. 2. Содержание фракций воды в форменных элементах крови крыс после ионизирующего облучения (* – достоверное отличие от контроля)

Если животные подвергались периодическому шумовому воздействию в течение 7 дней, то у них в результате формирования долговременной адаптации содержание связанной воды в крови повышалось, но более заметно в клетках крови. Однако состояние адаптации у животных было непродолжительным. Уже через 2 нед. ежедневного шумового воздействия содержание связанной воды снижалось, а воздействие звуком в течение месяца приводило к выраженному снижению уровня структурированной фракции воды. Таким образом, у животных развивалось истощение компенсаторных механизмов и развивалось состояние дезадаптации. К этому времени общее состояние животных значительно ухудшалось, несколько особей погибли. Это означает, что сильный шум, действующий длительное время, настолько истощает резервные возможности организма, что он не может отреагировать на острое раздражение сколько-нибудь значимой стимуляцией приспособительных механизмов.

Все приведенные данные говорят о том, что звуковой раздражитель оказывает очень сильное воздействие на организм животных, вызывая довольно быстро серьезные нарушения гомеостаза и выраженные нарушения адаптационных механизмов. Этот внешний раздражитель является специфичным и наиболее опасным повреждающим фактором. Так, например, в наших опытах, а также по литературным данным, периодическое перегревание или переохлаждение примерно такой же длительности вызывало повышение устойчивости организма к ним и существенно не нарушало показателей гомеостаза. Возможно, это в какой-то степени связано с биологическими особенностями крыс, но, несомненно, это заключение правомерно в значительной мере и для человека. Кроме того, из предоставленных данных следует, что степень гидратации биологических жидкостей, определяемая по соотношению свободной и связанной воды, может служить объективным критерием оценки тяжести нарушений, происходящих в организме и состояния адаптационных механизмов при остром и длительном шумовом воздействии.

Состояние дезадаптации животных, сопровождавшееся снижением содержания связанной воды, мы наблюдали также при предельной (работа до отказа) физической нагрузке. Причем лекарственные вещества, стимулирующие физическую работоспособность, например, фенамин, еще больше снижали содержание структурированной воды.

При отравлении животных четыреххлористым углеродом (CCl_4) на 1-е сут. исследования наблюдалось повышение содержания связанной воды в крови и ткани печени (рис. 3). Можно говорить о мобилизации защитных сил организма в этот период или развитии срочной адаптации на однократное введение ксенобиотика. Однако уже на 7-е сут. после однократного введения CCl_4 общее состояние животных ухудшалось, а содержание связанной воды в крови и ткани печени падало ниже как уровня контроля, так и уровня 1-х сут. наблюдения. Изменение коэффициента гидратации в компонентах крови наглядно демонстрирует изменения в содержании структурных фракций воды и их соотношении в динамике развития адаптационного синдрома. Судя по этому показателю, на однократное введение CCl_4 организм смог отреагировать только кратковременной адаптацией, которая довольно быстро переходила в стадию дезадаптации. Общее состояние животных заметно ухудшалось к концу срока наблюдения, ухудшались также и биохимические показатели крови [22].

В данном случае высокая доза неоднократно вводимого яда явно превышала адаптационные возможности организма (норму адаптации), и долговременная адаптация не формировалась, а развивалось состояние дезадаптации, в результате которой многие животные к концу месяца погибали. В течение всего периода наблюдения у них не восстанавливалась структура воды в

тканях организма, максимальные нарушения которой отмечались к концу первой недели эксперимента.

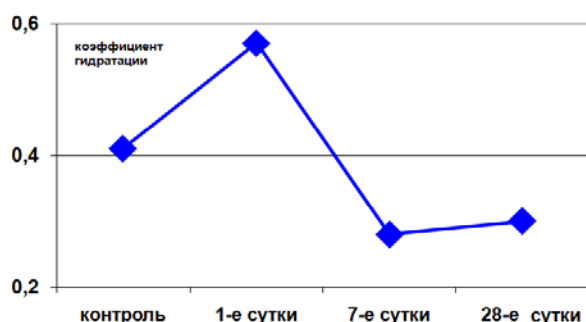


Рис. 3. Коэффициент гидратации в форменных элементах крови в динамике хронического отравления CCl_4

Исследуя влияние более длительного (3 ч.), но умеренного перегревания в термокамере с температурой $38-39^\circ\text{C}$ на состояние воды в мозге и печени, было обнаружено, что тепловой удар у животных не развивается, хотя температура тела поднимается на $3-4^\circ\text{C}$ по сравнению с нормой. Содержание связанной воды в мозге увеличивается на 1,7%, а свободной — снижается на 2% при неизменном уровне общей воды. Аналогичные изменения в печени были менее отчетливы. Это говорит о том, что умеренное перегревание вызывает наступление срочной адаптации, и соответственно регистрируется повышение содержания связанной воды в исследуемых тканях.

Обнаружив в экспериментах зависимость структурного состояния воды от стадии развития адаптационного синдрома и степени адаптации организма, интересно было посмотреть, как влияют на структуру воды адаптогены, которые применяются для повышения неспецифической сопротивляемости организма. Оказалось, что все исследованные нами препараты повышали содержание связанной воды в крови экспериментальных животных. Таким образом, связь процесса адаптации животного организма с процессами гидратации, а в конечном счете, с количеством структурированной воды подтверждается и огромным опытом, накопленным медицинской практикой по применению адаптогенов.

Рассмотрим, какое место занимают полученные данные о роли воды в известных представлениях о механизмах адаптации. Адаптация — свойство организма сохранять нормальную жизнедеятельность, выполнять свои функции и поддерживать внутренний гомеостаз в условиях изменения внешней и внутренней среды и действия патогенных агентов. В развитии адаптации выделяются 2 этапа: срочной, но несовершенной адаптации и долговременной, более эффективной адаптации. Концептуальное обобщение проблем компенсации и адаптации предлагается в работах Ф.З. Меерсона [9]. Исследователь определяет компенсаторные реакции, предшествующие возникновению устойчивого приспособления, термином «срочная адаптация».

Срочная адаптация развивается непосредственно после начала действия повреждающего фактора и реализуется существующими на данный момент готовыми, ранее сформировавшимися физиологическими и биохимическими механизмами без специального участия генетического аппарата. Важнейшей характеристикой этого этапа адаптации автор считает предельное напряжение физиологических функций, обусловленное нарушением гомеостаза, при почти полной мобилизации функциональных резервов организма, потенцируемой выраженным возбуждением высших вегетативных центров, адренергической и гипофизарно-надпочечниковой систем. Такое включение механизмов компенсации достаточно хорошо изучено в рамках положений концепции об общем адаптационном синдроме или стресс-реакции. Общий адаптационный синдром проходит в своем развитии три стадии: первая стадия — реакция тревоги, вторая — стадия резистентности, в которой обычно повышается устойчивость организма к действию чрезвычайного раздражителя, и третья — стадия истощения, которая выражается в падении резистентности организма и при продолжающемся воздействии повреждающего фактора может привести к его гибели.

Долговременная адаптация возникает в результате длительного или многократного действия на организм факторов среды. По существу, она развивается на основе многократной реализации срочной адаптации и характеризуется тем, что в итоге постепенного количественного накопления каких-то изменений организм приобретает новое качество — из неадаптированного превращается в адаптированный. Это позволяет ему в течение определенного времени оставаться здоровым или выживать в условиях, несовместимых с жизнью [9]. Состояние устойчивого приспособления

достигается по мере формирования системного структурного следа, обеспечивающего эффективность функциональной системы адаптации.

Исследование приспособления организма к действию факторов среды позволило выделить ряд составляющих этого процесса. К ним относятся регуляторные, пластические, энергетические и неспецифические компоненты адаптации. В регуляторных процессах детерминирующая роль принадлежит высшей нервной деятельности. Основную роль в реализации пластических компонентов адаптации играет интенсификация синтеза нуклеиновых кислот и белков. В обеспечении процессов приспособления усиление синтеза РНК рассматривают как экстренную меру, а синтез ДНК – как радикальную, долгосрочную. Для перехода срочной адаптации в долговременную внутри возникшей функциональной системы должен реализоваться какой-то процесс, обеспечивающий фиксацию сложившихся адаптационных систем и увеличение их мощности до уровня, диктуемого средой. Исследования, выполненные в течение последних лет, показали, что таким процессом является активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, возникающая в клетках, ответственных за адаптацию систем, и обеспечивающая формирование там системного структурного следа [9].

Принятое в научной литературе разделение неспецифических и специфических механизмов защиты организма при дестабилизирующих воздействиях оправдано, хотя в большей мере условно. В условиях целостного организма неспецифические и специфические формы физиологических реакций практически всегда реализуются сопряженно, они взаимосвязаны как во времени, так и по существу. В строгом смысле слова к неспецифическим относят механизмы, не зависящие от вида действующего раздражителя и являющиеся наиболее общей чертой компенсаторно-приспособительных реакций. Неспецифические реакции организма отражают наиболее общие закономерности адаптации и могут служить критерием резистентности к различным воздействиям.

Исходя из современных представлений, условно выделяют 4 ключевых адаптивных механизма. Первый – активация генетического аппарата клетки. При этом происходит генерализованная активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, которая обеспечивает формирование структурных адаптивных изменений в доминирующей функциональной системе. Вторым механизмом является увеличение концентрации в цитоплазме клетки функционального мобилизатора клеточных функций – кальция. Третий механизм состоит в том, что стрессорные гормоны опосредовано через соответствующие рецепторы или непосредственно влияют на активность липаз, фосфолипаз, интенсивность свободнорадикального окисления липидов, т.е. на процессы, ответственные за обновление липидного бислоя мембран, а тем самым – на липидное окружение мембраносвязанных функциональных белков. Четвертый механизм заключается в мобилизации энергетических и структурных ресурсов организма, которая выражается увеличением в крови концентрации глюкозы, жирных кислот, нуклеотидов, аминокислот.

Таким образом, все признают, что адаптационные механизмы обеспечивают эффективное приспособление организма к действующему чрезвычайно раздражителю за счет структурно-функциональных изменений в органах и тканях, вовлеченных в системную реакцию. Однако никто из исследователей не предположил и не обосновал, что формирование системного структурного следа в тканях при адаптации связано не только с нуклеиновыми кислотами, белками и другими биополимерами, но и с качественными и количественными изменениями структуры воды, т.е. кристаллогидратной оболочки макромолекул и субклеточных образований. Таким образом, физиологические и биохимические механизмы процесса адаптации не получали подтверждения или развития на молекулярном уровне, на уровне фундаментального процесса взаимодействия вещества с водой, на уровне первичной системы – «белок/вода», которую нельзя разделить на компоненты без нарушения ее внутреннего содержания. Кроме того, наличие противоречивых данных о содержании связанной воды при различных патологических состояниях и воздействии факторов окружающей среды не может быть объяснено, если не рассматривать эти процессы в связи со стадиями развития общего адаптационного синдрома, срочной и долговременной адаптацией.

В рамках собственных исследований в эксперименте на животных (125 линейных мышей и более 1000 белых крыс) было обнаружено, что различные по своей природе факторы окружающей среды, вызывающие возмущения внутренней среды организма и изменения внешнего поведения животных, инициируют изменения процессов гидратации в крови и тканях организма, которые выражаются в количественных изменениях содержания структурных фракций воды. Характер этих изменений зависит от стадии развития стресс-реакции и, соответственно, срочной адаптации организма при однократном воздействии внешнего фактора и от развития механизмов долговременной адаптации или от их истощения в состоянии дезадаптации при длительном или многократном воздействии повреждающего фактора. При этом установлена следующая

закономерность: содержание связанной воды повышается в стадии резистентности в результате включения физиологических и биохимических механизмов срочной адаптации. Если же воздействие на организм продолжается и наступает стадия истощения, когда адаптационные возможности организма исчерпаны, то содержание связанной воды снижается. Эти изменения в содержании связанной воды могут происходить при постоянном или измененном в любую сторону содержании общей воды. В любом случае идет перераспределение фракций: в стадии резистентности увеличивается содержание связанной воды и уменьшается содержание свободной, в стадии истощения уменьшается содержание связанной и увеличивается содержание свободной воды. Изменение содержания общей воды может влиять только на величину колебаний показателей свободной воды.

При длительном или многократном воздействии внешнего фактора в результате формирования механизмов долговременной адаптации содержание связанной воды в крови повышается. Однако, если воздействие на организм превышает адаптивные возможности организма, или как принято говорить – норму адаптации, наступает дезадаптация, которая сопровождается снижением содержания связанной воды. Повышение степени гидратации биополимеров является неспецифической приспособительной реакцией организма в ответ на изменившиеся условия его существования. Установлено, что различные по своей физической природе факторы окружающей среды на различных видах животных вызывают примерно одинаковые по характеру изменения в содержании структурных фракций воды. Структурированная водная оболочка биополимеров, образующаяся в результате физико-химического процесса гидратации, выполняет защитную функцию и представляет собой барьер на молекулярном уровне на пути воздействия термических, химических и других внешних и эндогенных воздействий.

Пространственные структурные характеристики и функциональная активность биополимеров и субклеточных образований тесно связаны со структурой их гидратных оболочек. В процессе срочной адаптации в результате мобилизации функциональных резервов в организме происходят специфические физиологические, гормональные и биохимические изменения, которые в конечном итоге приводят к универсальной реакции неспецифического характера – количественному и структурному изменению гидратной оболочки макромолекул и субмолекулярных образований, что повышает их устойчивость к воздействию повреждающего фактора.

При формировании долговременной адаптации реализуется процесс, обеспечивающий фиксацию сложившихся адаптационных механизмов и увеличение их мощности до уровня, диктуемого средой. Таким процессом является активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, происходящая в клетках и субклеточных образованиях, ответственных за адаптацию, обеспечивающая формирование структурных адаптивных изменений в доминирующей функциональной системе. Однако формирование материальной основы долговременной адаптации, несомненно, будет сопряжено с изменениями процессов гидратации и в конечном итоге приводит к повышению содержания структурированной воды, связанной с биологическими субстратами.

При адаптации к некоторым факторам структурный след может быть локализован в определенных органах. Например, при адаптации к возрастающим дозам ядов закономерно развивается активация синтеза нуклеиновых кислот и белков в печени. Но эти локальные изменения всегда будут реализовываться через кровь и сопровождаться более или менее выраженным изменением процессов гидратации в крови. Как правило, при адаптации развиваются разветвленные и сложные структурные изменения в органах и тканях, обеспечивающие широкий спектр перекрестных защитных эффектов. Кровь как интегрирующая среда, безусловно, участвует в их развитии и поэтому структурно-функциональные изменения в любой доминирующей системе будут вызывать неспецифические, но адекватные изменения в крови, особенно в ее клеточных элементах. Высокая степень перекрестного защитного эффекта адаптации к стрессу приводит к заключению, что «феномен адаптационной стабилизации структур» (ФАСС), сформулированный Ф.З. Меерсоном, находит объективное отражение в состоянии процессов гидратации в компонентах крови, что и доказано нами экспериментально на основе изучения количественного содержания структурных фракций воды в условиях развития срочной и долговременной адаптации. Выявленную нами закономерность изменения степени гидратации биополимеров крови животных во время их адаптации в внешним факторам Международная академия авторов научных открытий и изобретений признала научным открытием. Сущность этой закономерности отражена в формуле открытия, которая изложена на одной из страниц копии диплома (рис. 4).

В результате анализа экспериментального материала, установлен характер динамической взаимосвязи между фундаментальным физико-химическим процессом гидратации, который является универсальным для неорганических и органических веществ, и биологическим процессом адаптации, который присущ для всего животного мира. Обнаружение такой связи

существенным образом расширяет представления об адаптивных механизмах организма в экстремальных условиях. Смысл этого расширения заключается в том, что известные биохимические и физиологические механизмы при их напряжении в процессе адаптации приводят в конечном счете к изменениям на уровне межмолекулярного взаимодействия между водой и молекулой полимера и формированию более устойчивой гидратной оболочки.

Формула открытия

Экспериментально установлена неизвестная ранее закономерность изменения степени гидратации биополимеров крови животных во время их адаптации к внешним факторам, заключающаяся в том, что при развитии стресс-реакции на различные по характеру воздействия внешней среды (температура, радиация, интоксикация, физическая перегрузка и др.) в период срочной адаптации степень гидратации биополимеров повышается в стадии резистентности и снижается в стадии истощения, устанавливается на более высоком уровне чем в норме в результате долговременной адаптации и снижается при развитии дезадаптации.

Приоритет открытия

6 апреля 1993 г. - по дате поступления в редакцию статьи «Содержание воды в крови экспериментальных животных при шумовом воздействии» (журнал «Авиакосмическая и экологическая медицина», 1994 г., № 4).

На основании установленных в соответствии с действующим законодательством правовых положений Устава Международная академия авторов научных открытий и изобретений выдала настоящий диплом на открытие **«Закономерность изменения степени гидратации биополимеров крови животных во время их адаптации к внешним факторам»**

ФАРАШУКУ НИКОЛАЮ ФЕДОРОВИЧУ

Президент Российской академии
естественных наук



О.Л. Кузнецов

Президент Международной академии
авторов научных открытий и изобретений

В.В. Потоцкий

Президент Международной ассоциации
авторов научных открытий



В.Г. Тыминский

« 17 / 12 / 2004 г.
г. Москва, Сертификатный № 302

Рис. 4. Третья страница копии диплома о приоритете открытия.

Содержание связанной воды в крови является интегративной характеристикой организма, позволяющей судить о состоянии его адаптационных механизмов. Кроме того, расширяются представления о структурной основе адаптации организма. Адаптационная стабилизация тканевых структур заключается не только в количественных изменениях, в частности в накоплении стресс-белков, но и одновременно в таком пространственном изменении важнейших биополимеров, которое соответствует наибольшей степени их гидратации. Образование структурированной гидратной оболочки биополимеров и субклеточных структур является универсальным приспособительным механизмом. Структурированная вода, формирующая гидратные оболочки биополимеров и субклеточных образований, является фундаментом, на котором разворачивается вся сложная многокомпонентная и многоуровневая система механизмов адаптации животного организма.

Данные, полученные в эксперименте на животных, изложены в монографии «Вода – структурная основа адаптации» [20].

Клиническая часть. Получив указанную закономерность изменения процессов гидратации в крови животных при развитии срочной и долговременной адаптации, мы решили исследовать этот процесс в клинических условиях при различных заболеваниях. Первой из клиницистов, проявивших интерес к изучаемой проблеме, была Н.Н. Маслова, которая установила, что в остром периоде сотрясения головного мозга происходило снижение содержания связанной воды, особенно в форменных элементах крови. Максимальные изменения приходились на 3-4 сут. от момента травмы, когда и клинически наблюдались признаки отека мозга. Следовательно, метод определения содержания фракций воды наряду с клиническими методами исследования может использоваться для уточнения ведущего клинического синдрома в раннем посттравматическом периоде. Соотношение фракций воды в крови и ее компонентах отражает выраженность и динамику отека головного мозга. Кроме того, выявлены принципиальные различия соотношения водных фракций в крови и ее компонентах в первые сутки после сотрясения и ушиба головного мозга и более существенные отклонения этих показателей от нормы при ушибе головного мозга на 3-и сут., что может использоваться для дифференциальной диагностики тяжести ЧМТ. Изучено также состояние процессов гидратации и при лечении больных различными методами. Динамика изменений в соотношении фракций воды в крови больных в остром периоде СГМ объективно отражала эффективность различных методов терапии. У больных с последствиями сотрясения головного мозга она служила критерием оценки сложности изменений, происшедших в механизмах регуляции гомеостаза, тяжести заболевания, подтверждением объективности жалоб больных [6, 7].

Е.Н. Фаращук установила высокую значимость показателей структуры воды для оценки адаптивных возможностей пациентов. Неблагоприятным для сохранения адаптивных возможностей пациентов является сочетание неврологических, психоорганических нарушений с выраженным перераспределением фракций воды как в плазме, так и в эритроцитарной массе, которое отражается в существенном изменении коэффициента гидратации. Выявленные закономерности изменения структуры воды в крови позволяют объективно оценить перспективы реабилитации больных в отдаленном периоде ЧМТ и более целенаправленно и дифференцированно проводить коррекцию нарушений адаптации, улучшать качество экспертной работы с указанным контингентом лиц [17, 18, 20, 24].

Вместе с Г.А. Никитиным исследовали процессы гидратации в крови и ее компонентах у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, при бронхиальной астме и артериальной гипертензии. Было установлено, что в период обострения обнаруживаются существенные изменения в уровнях свободной и связанной воды в эритроцитах. Эти изменения пропорциональны тяжести течения болезни и уменьшаются при наступлении ремиссии заболевания. Учитывая физиологическое значения связанной воды в тканях организма, эти данные объективно отражают степень общей дезадаптации больных язвенной болезнью в фазе обострения и могут быть использованы в качестве критерия для оценки клинических проявлений заболевания и прогнозирования его течения [11].

У больных бронхиальной астмой использование показателей водных фракций форменных элементов крови в сочетании с клиническими и функциональными показателями позволяет приблизиться к достижению тотального контроля за течением заболевания. Показатели водных фракций для оценки наступления ремиссии следует использовать с учетом динамики клинических функциональных показателей.

У больных с артериальной гипертензией установлено, что зависимость нарушения водных фракций в крови от уровня артериального давления не имеет строго прямопропорциональный характер. Полученные первые результаты наблюдений позволяют заключить, что у таких пациентов имеются изменения водных фракций в составе структуры тканевых белковых молекул, снижается уровень связанной воды и увеличивается содержание свободной. Может изменяться и уровень общей воды. Указанные нарушения в определенной мере зависят от уровня артериального давления и максимально выражены при артериальной гипертензии III степени. Также было установлено, что содержание фракций воды в крови у больных с нарушением мозгового кровообращения является ценным показателем для дифференциальной диагностики различных форм патологии, позволяет прогнозировать течение и исход заболевания, и может служить объективным критерием эффективности проводившегося лечения и степени реабилитации больных.

Н.А. Прохоренкова, изучая особенности процессов гидратации в крови у больных с новообразованиями центральной нервной системы, показала корреляционную связь между содержанием связанной воды в эритроцитарной массе в крови больных с опухолями мозга со степенью сохранности адаптационных возможностей у этих пациентов [13].

Н.К. Тихонова установила, что содержание связанной воды в компонентах крови, коэффициент гидратации эритроцитов, степень накопления в сыворотке крови олигопептидов и катаболического пула веществ с низкой и средней молекулярной массой и вегетативная реактивность являются объективными показателями в оценке состояния процессов адаптации у детей раннего возраста с анемией, изменяющимися в зависимости от степени тяжести и длительности заболевания. Ею научно обосновано, что гидратация компонентов крови у детей раннего возраста с анемией изменяется в соответствии со стадийностью адаптивных реакций и зависит от степени тяжести и длительности заболевания. Дети с анемией тяжелой степени и пациенты с анемией средней степени тяжести, не леченной более 3-х мес., при значительном снижении у них концентрации связанной воды в эритроцитах составляют группу риска по развитию дезадаптации. Белковый обмен детей раннего возраста с анемией характеризуется увеличением в сыворотке крови метаболитов низкой и средней молекулярной массы с одновременным нарастанием доли катаболического пула веществ с низкой и средней молекулярной массой у пациентов с анемией легкой (23,9%), средней (24,4%) и тяжелой (26,7%) степени. Содержание связанной воды в плазме ($r=0,44$) и эритроцитах ($r=0,49$) и коэффициент гидратации эритроцитов ($r=0,59$) у детей раннего возраста с анемией зависят от степени накопления олигопептидов в сыворотке крови [16].

Вместе с проф. В.В. Бекезиным была изучена динамика изменения структуры воды в крови детей и подростков при ожирении и метаболическом синдроме. Выявленная взаимосвязь между фракционным составом воды в компонентах крови и вегетативной регуляцией кардиоваскулярной системы (по данным параметров КИГ) подтверждает значение дисбаланса водных фракций, преимущественно на клеточном уровне, в развитии сердечно-сосудистой патологии у детей с ожирением и метаболическим синдромом. Результаты исследования показали, что оценка фракционного состава воды в компонентах крови может использоваться как для определения эффективности проводимой немедикаментозной и медикаментозной терапии у детей и подростков с ожирением, так и для определения показания к назначению медикаментозной терапии (метформин) при подтвержденной инсулинорезистентности.

А.В. Литвинов изучал процессы гидратации в крови при острых и хронических лейкозах. Полученные данные позволили выявить у больных лейкозами феномен гипергидратации эритроцитов и плазмы крови, прогрессирующий по мере развития заболевания и не зависящий от вида лейкозного процесса. Изменения гидратации компонентов крови коррелируют с нарушением поглотительно-выделительной и фармакометаболизирующей функций печени, вследствие чего могут быть использованы для косвенной оценки функционального состояния печени. Проводимая цитостатическая терапия усиливает проявления данного феномена, что связано, вероятно, с ее отрицательным влиянием не только на клеточные мембраны, но и на факторы, определяющие гидратацию компонентов сыворотки крови у больных лейкозами [5].

Н.Г. Старовойтова установила, что при сравнении контрольной и основной групп с учетом соматических типов детей в крови и ее компонентах в содержании фракций воды выявлены достоверные различия. У детей макро- и микросоматического типа с зобом по сравнению с детьми этих же соматотипов в контрольной группе в крови, плазме и эритроmasсе наблюдалось увеличение свободной фракции воды, при уменьшении связанной фракции и более низкий коэффициент гидратации. Тогда как у детей мезосоматического типа отмечалось увеличение связанной фракции по сравнению с контролем, с соответственно более высоким коэффициентом гидратации. Пониженный уровень связанной фракции воды, определяющий устойчивость организма к повреждающим факторам, свидетельствует о наименьших возможностях компенсаторно-приспособительных механизмов у детей крайних морфофенотипов (макро- и микросоматического типа) с зобом, с возможным дальнейшим их истощением, при котором воздействие любого повреждающего фактора может привести к быстрому срыву механизмов адаптации и повышению заболеваемости. Это нацеливает на необходимость проведения у данных групп детей реабилитационных мероприятий, направленных на повышение резерва адаптации. Высокий уровень содержания связанной воды в крови детей мезосоматического типа при зобе свидетельствует о наличии достаточного резерва компенсаторных механизмов на изменения в организме, по сравнению с другими соматическими типами. Изучение количественных показателей содержания фракций воды в крови может использоваться в качестве одного из наиболее чувствительных критериев определения адаптивных возможностей организма для раннего формирования групп риска [14].

Кроме изучения процессов гидратации в крови, мы изучали содержание фракций воды в других биологических жидкостях, например, стекловидном теле (Е.В. Крюкова) и в слюне (Е.В. Петрова). Так, Е.В. Крюкова установила, что содержание фракций воды в стекловидном теле глаз является стабильным показателем при нормальном состоянии организма и отражает изменения в этой ткани при патологии. Снижение содержания общей и связанной фракций воды в стекловидном

теле глаз при терминальной стадии глаукомы свидетельствует о необратимых изменениях, происходящих в глазу [3]. Многие клинические и теоретические кафедры проводили и проводят исследование с использованием дилатометрического метода, разработанного в нашей лаборатории. В связи с этим, во многих диссертациях, выполненных в СГМУ, включены разделы по изучению структуры воды в тканях, крови и других биологических жидкостях (табл. 3).

Таблица 3. Список авторов диссертаций, содержащих разделы по изучению структуры воды

Специальность	Авторы диссертаций
Неврология и психиатрия	кандидатская – Маслова Н.Н. докторская – Маслова Н.Н. кандидатская – Прохоренкова Н.А. кандидатская – Кожеко С.Н. кандидатская – Якунин К.А. кандидатская – Фаращук Е.Н.
Терапия	докторская – Никитин Г.А. докторская – Литвинов Н.В. кандидатская – Руссиянов В.В. кандидатская – Титова Н.Е.
Педиатрия	докторская – Бекезин В.В. докторская – Тихонова Н.К. кандидатская – Старовойтова Н.В.
Стоматология	докторская – Забелин А.С. кандидатская – Петрова Е.В.
Офтальмология	кандидатская – Крюкова Е.В.
Фармакология	докторская – Новиков В.Е. кандидатская – Ковалева Л.А. кандидатская – Кулагин К.Н. кандидатская – Цыганкова Г.М.

Результаты большинства клинических исследований обобщены в коллективных монографиях «Структура воды в крови: клинические аспекты», «Структурное состояние воды в крови у больных с заболеваниями нервной системы» [4, 8, 19]. Эти книги являются результатом развития представлений и идей, сформулированных нами в ходе экспериментальных исследований и перенесения их на клиническую базу.

Заключение

Возмущение внутренней среды организма, возникающее во время заболеваний и сопровождающееся определенным уровнем напряжения адаптационных механизмов, вызывают изменение структуры воды в крови как в интегрирующей среде. Установлено, что соотношение уровня связанной и свободной воды в крови человека является неспецифическим показателем состояния внутренней среды организма, практически неизменяющимся в зависимости от пола в пределах зрелого возраста, что позволяет отнести его к ряду базисных параметров здоровья. Несмотря на то, что работа проводилась различными исследователями в рамках различных клинических нозологий, полученные результаты нигде не выпадают из общей концепции: зависимость состояния больного, тяжести и стадии заболевания от структуры воды в крови. Этот критерий молекулярного уровня позволяет также судить об эффективности проводимого лечения и степени реабилитации больных. Причем, практически везде прослеживается корреляция между показателями структуры воды и результатами общеклинических, биохимических и функциональных исследований. Это еще раз подтверждает высказанный нами тезис, что структурные образования воды являются матрицей для развития фундаментальных процессов в организме человека.

Литература (references)

1. Аксенов С.И. Вода и ее роль в регуляции биологических процессов. – М.: Наука, 1990. – 115 с. [Aksenov S.I. *Voda I ee rol' v reguljácii biologicheskikh processov*. Water and its role in the regulation of biological processes. – Moscow: Science, 1990. – 115 p. (in Russian)]

2. Кёниг С. Динамика взаимодействия в системе вода-белок. Результаты, полученные из измерений дисперсии ЯМР // Вода в полимерах / Под ред. С. Роулэнд. – М.: Мир, 1984. – С. 159-182 [Kjonig S. *Voda v polimerah / Pod red. S. Roulend. Water in polymers / under ed. S. Rowland. – Moscow: World, 1984. – P. 159-182 (in Russian)*]
3. Крюкова Е.В. Состояние процессов гидратации в крови и стекловидном теле у больных глаукомой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск: СГМА, 2000. – 22 с. [Krjukova E.V. *Sostojanie processov gidratacii v krovi i steklovidnom tele u bol'nyh glaukomoj (kand. dis.)*. The condition of hydration processes in the blood and vitreous body in patients with glaucoma (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Smolensk: SSMA, 2000. – 22 p. (in Russian)]
4. Кулагин К.Н. Фармакодинамика производных 3-оксипиридина при черепно-мозговой травме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2005. – 22 с. [Kulagin K.N. *Farmakodinamika proizvodnyh 3-oksipiridina pri cherepno-mozgovoј travme (kand. dis.)*. Derivatives of 3-oxypiridin pharmacodynamics at traumatic brain injury (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Smolensk, 2005. – 22 p. (in Russian)]
5. Литвинов А.В. Патогенетические и функциональные аспекты поражения печени при острых и хронических лейкозах и профилактика гепатотоксичности в ходе цитостатической терапии: Автореф. дис. ... док. мед. наук. – Смоленск, 2000. – 45 с. [Litvinov A.V. *Patogeneticheskie I funkcional'nye aspekty porazhenija pecheni pri ostryh I hronicheskikh lejkozah I profilaktika gepatotoksichnosti v hode citostaticheskoј terapii (doctoral dis.)*. Pathogenetic and functional aspects of liver damage at acute and chronic leukemia and prevention of hepatotoxicity during cytostatic therapy (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Smolensk, 2000. – 45 p. (in Russian)]
6. Маслова Н.Н. Патогенез и лечение симптоматической посттравматической эпилепсии: Автореф. дис. ... док. мед. наук. – Москва, 2003. – 46 с. [Maslova N.N. *Patogenez I lechenie simptomsicheskој posttravmaticheskој jepilepsii (doctoral dis.)*. Pathogenesis and treatment of symptomatic post-traumatic epilepsy (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Moscow, 2003. – 46 p. (in Russian)]
7. Маслова Н.Н. Посткоммоционный отек головного мозга (по содержанию свободной, связанной и общей воды в крови и ликворе): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 1992. – 22 с. [Maslova N.N. *Postkommocionnyj otek golovnogo mozga (po sodержaniju svobodnoj, svjazannoј I obshheј vody v krovi I likvore) (kand. dis.)*. Postcommotion swelling of the brain (in content of free, associated and common water in the blood and liquor) (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Perm, 1992. – 22p. (in Russian)]
8. Маслова Н.Н., Фарашук Н.Ф. Структурное состояние воды в крови у больных с заболеваниями нервной системы. – Смоленск: СГМА, 2011. – 116 с. [Maslova N.N., Farashuk N.F. *Strukturnoe sostojanie vody v krovi u bol'nyh s zabolevanijami nervnoј sistemy*. Structural condition of water in the blood in patients with diseases of the nervous system. – Smolensk: SSMA, 2011. – 116 p. (in Russian)]
9. Меерсон Ф.З. Концепция долговременной адаптации. – М.: Дело, 1993. – 140 с. [Meerson F.Z. *Koncepcija dolgovernennoј adaptacii*. The concept of long-term adaptation. – Moscow: Work, 1993. – 140 p. (in Russian)]
10. Мревлишвили Г.М., Привалов П.Л. Исследование гидратации макромолекул калориметрическим методом // Состояние и роль воды в биологических объектах. – М.: Наука, 1967. – С. 87-92 [Mrevlishvili G.M., Privalov P.L. *Sostojanie i rol' vody v biologicheskikh ob#ektah*. Condition and role of water in biological objects. – Moscow: Science, 1967. – P. 87-92. (in Russian)]
11. Никитин Г.А. Микроциркуляция и обменно-трофические процессы в слизистой оболочке желудка больных язвенной болезнью: Автореф. дис. ... док. мед. наук. – Смоленск, 2002. – 44 с. [Nikitin G.A. *Mikrocirkuljacija i obmenno-troficheskieprocessy v slizistој obolochke zheludka bol'nyh jazvennoј bolezni'ju (doctoral dis.)*. Microcirculation and exchange-trophic processes in the mucous of the stomach at patients with ulcers (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Smolensk, 2002. – 44 p. (in Russian)]
12. Привалов П.Л. Вода и ее роль в биологических системах // Биофизика. – 1968. – Т.13, №1 – С. 163-177. Privalov P.L. *Biofizika*. Water and its role in biological systems / Biophysics. – 1968. – V.13, N.1. – P. 163-177 (in Russian)]
13. Прохоренкова Н.А. Оценка адаптационных возможностей больных с опухолями головного мозга по состоянию процессов гидратации в крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2005. – 23 с. [Prohorenkova N.A. *Ocenka adaptacionnyh vozmozhnostej bol'nyh s opuholjami golovnogo mozga po sostojaniju processov gidratacii v krovi (kand. dis.)*. Estimation of the adaptive abilities of patients with brain tumors by the state of hydration processes in the blood goiter (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2005. – 23 p. (in Russian)]
14. Старовойтова Н.В. Соматотип и клинко-функциональная адаптация детей дошкольного возраста с зобом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2001. – 19 с. [Starovojtova N.V. *Somatotip i kliniko-funkcional'naja adaptacija detej doshkol'nogo vozrasta s zobom (kand. dis.)*. Somatic type and clinical-functional adaptation of preschool children with goiter (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Smolensk, 2001. – 19 p. (in Russian)]

15. Суздаев И.П. Гамма-резонансная спектроскопия белков и модельных соединений. – М., 1988. – 262 с. [Suzdalev I.P. *Gamma-rezonansnaja spektroskopija belkov i model'nyh soedinenij*. Gamma-resonance spectroscopy of proteins and model compounds. – Moscow, 1988. – 262 p. (in Russian)]
16. Тихонова Н.К. Комплексная оценка показателей адаптации и факторов риска в прогнозировании и лечении дефицитных анемий у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... док. мед. наук. – Смоленск, 2005. – 38 с. [Tihonova N.K. *Kompleksnaja ocenka pokazatelej adaptacii i faktorov riska v prognozirovanii i lechenii deficitnyh anemij u detej rannego vozrasta (doctoral dis.)*. Complex estimation of adaptation and risk factors in the prediction and treatment of short-term anemia at young children. goiter (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Smolensk, 2005. – 38 p. (in Russian)]
17. Фаращук Е.Н. Оценка адаптивных возможностей больных в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы с учетом состояния процессов гидратации в крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2000. – 20 с. [Farashhuk E.N. *Ocenka adaptivnyh vozmozhnostej bol'nyh v otdalennom periode cherepno-mozgovoј travmy s uchetom sostojanija processov gidratacii v krvi (kand. dis.)*. Estimation of patients adaptive abilities in the distant period of traumatic brain injury subject to the condition of hydration processes in the blood goiter (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Smolensk, 2000. – 20 p. (in Russian)]
18. Фаращук Н.Ф. Состояние процессов гидратации в жидких средах организма при воздействии внешних факторов и некоторых заболеваниях: Автореф. дис. ... док. мед. наук. – Москва, 1994. – 33 с. [Farashhuk N.F. *Sostojanie processov gidratacii v zhidkih sredah organizma pri vozdejstvii vnesnih faktorov I nekotoryh zabolevanijah (doctoral dis.)*. The condition of hydration processes in the liquid medium of the body under the influence of external factors and some diseases goiter (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – Moscow, 1994. – 33 p. (in Russian)]
19. Фаращук Н.Ф., Никитин Г.А., Козлова Л.В. и др. Структура воды в крови: клинические аспекты / Под ред. проф. Н.Ф. Фаращука. – Смоленск: СГМА, 2007. – 300 с. [Farashhuk N.F., Nikitin G.A., Kozlova L.V. etc. *Struktura vody v krvi: klinicheskie aspekty / Pod. red. prof. N.F. Farashhuka*. Structure of water in blood: clinical aspects / under. red. of prof. N.F. Farashhuk. – Smolensk: SSMA, 2007. – 300 p. (in Russian)]
20. Фаращук Н.Ф., Рахманин Ю.А. Вода – структурная основа адаптации. – Москва-Смоленск, 2004. – 180 с. [Farashhuk N.F., Rahmanin Ju.A. *Voda – strukturnaja osnova adaptacii*. Water is the structural basis of adaptation. – Moscow-Smolensk, 2004. – 180 p. (in Russian)]
21. Хургин Ю.И. Гидратация глобулярных белков // Журнал Всесоюзного Химического общества им. Д.И. Менделеева. – 1976. – Т.21, №6. – С. 684-690 [Hurgin Ju.I. *Zhurnal Vsesojuznogo Himicheskogo obshhestva im. D.I. Mendeleeva*. D.I. Mendeleev Journal of the All-Union Chemical Society. – 1976. – V.21, N6. – P. 684-690. (in Russian)]
22. Цыганкова Г.М. Влияние мексидола на развитие токсического гепатита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2003. – 21 с. [Cygankova G.M. *Vlijanie meksidola na razvitie toksicheskogo gepatita (kand. dis.)*. Effect of mexidol on the development of toxic hepatitis goiter (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Smolensk, 2003. – 21 p. (in Russian)]
23. Эльпинер И.Е., Цейтлин П.И., Садыхова С.Х. О скорости распространения ультразвуковых волн в водных растворах нуклеиновых кислот // Биофизика. – 1970. – Т.15, Вып.3. – С. 396. [Jel'piner I.E., Cejtlin P.I., Sadyhova S.H. *Biofizika*. Biophysics. – 1970. – V.15, Iss.3. – P. 396. (in Russian)]
24. Якунин К.А. Головная боль в отдаленном периоде легкой закрытой черепно-мозговой травмы (клинико-психологическая характеристика, патогенез и лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 22 с. [Jakunin K.A. *Golovnaja bol' v otdalennom periode legkoј zakrytoј cherepno-mozgovoј travmy (kliniko-psihologicheskaja harakteristika, patogenez I lechenie) (kand. dis.)*. Headache in the distant period of mild closed traumatic brain injury (clinical-psychological characteristic, pathogenesis and treatment) goiter (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 1997. – 22 p. (in Russian)]
25. Allan B., Norman R. The characterization of liquids in contact with high surface area materials // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1973. – P. 262-267.
26. Bernal J.D. The structure of water and its biological implications // // Symposia of the Society for Experimental Biology. – 1965. – V.19 P. 17-31.
27. Drost-Hansen W. Phase Transitions in biological systems: manifestations of cooperative processes in vicinal water // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1973. – P. 100-108.

Информация об авторе

Фаращук Николай Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и медицинской химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: omh@smolgm.ru