НАУЧНЫЙ ОТДЕЛ

БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2022. Т. 22, вып. 3. С. 244–254
Izvestiya of Saratov University. Physics, 2022, vol. 22, iss. 3, pp. 244–254
https://fizika.sgu.ru https://doi.org/10.18500/1817-3020-2022-22-3-244-254

Научная статья
УДК [612.014.462.7+612.014.462.8]:611.018.54+616.12:009.72

Адсорбционные характеристики низкомолекулярных компонентов крови больных с сердечной недостаточностью

Е. В. Хомутов[1], **Л. С. Дмитриев**[1], **В. В. Потапов**[1], **О. К. Зенин**[2], **С. Ю. Зайцев**[3]✉

[1]Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, ДНР, 283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16
[2]Пензенский государственный университет, Россия, 440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40
[3]Московский государственный университет пищевых производств, Россия, 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Хомутов Евгений Владимирович, кандидат химических наук, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, khomutov.eugene@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5621-0304

Дмитриев Леонид Сергеевич, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, eva19911991@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-9309-623X

Потапов Владимир Владимирович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний; начальник отдела хроматографических исследований центральной научно-исследовательской лаборатории, x3x3x23@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0001-6300-8454

Зенин Олег Константинович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анатомии человека, zen.olegz@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-5447-1989

Зайцев Сергей Юрьевич, доктор биологических наук, доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, s.y.zaitsev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1533-8680

Аннотация. Несмотря на то, что методы динамической межфазной тензиометрии и реологии применяются для исследования крови и других биологических жидкостей, в медицине не существует единого унифицированного подхода в методологии проведения анализа и трактовки результатов. Однако в ряде случаев полученные численные характеристики не имеют простого физического смысла и не позволяют оценить реальный вклад отдельных компонентов и, как следствие, невозможно идентифицировать основное звено. С учётом разнонаправленности и необобщенности данных по реологии, многокомпонентности и неопределенности состава практически не было успешных попыток создания моделей, позволяющих определить вклад отдельных компонентов крови.

Целью настоящей работы является создание модели, на основании которой можно было бы получать информацию о физических константах и параметрах отдельных компонентов плазмы и/или сыворотки крови для медицинской диагностики. Исследование выполнено на образцах крови двух групп людей: 1) 15 пациентов с ишемической болезнью сердца в возрасте от 51 до 76 лет; 2) 15 условно здоровых добровольцев в возрасте от 50 до 75 лет. Для фракционирования сыворотки/плазмы применяли метод «высаливания» белков с целью получения фракции низкомолекулярных метаболитов. Дальнейшее определение межфазной тензиометрии осуществляли методом висячей капли с использованием аппаратно-программного комплекса PAT-1 («Sinterface Technologies», Германия). Используя полученные данные динамического поверхностного натяжения и предложенную математическую модель следует заключить, что: 1) тензиометрические характеристики сыворотки крови исследуемых из группы 1 и 2 отличаются по показателям динамического и равновесного поверхностного натяжения; 2) рассчитан количественный и качественный вклад системы свертывания в поверхностное натяжения и сумма концентраций низкомолекулярных

© *Хомутов Е. В., Дмитриев Л. С., Потапов В. В., Зенин О. К., Зайцев С. Ю., 2022*

соединений; 3) оценен вклад низкомолекулярных метаболитов в формирование поверхностного натяжения плазмы и сыворотки крови; 4) показана неоднородность качественного состава фракций низкомолекулярных веществ в исследуемых группах.
Ключевые слова: реология крови, межфазная тензиометрия, хроническая сердечная недостаточность

Благодарности: Работа по разделу 1.2 выполнена в рамках темы научно-исследовательской лаборатории офтальмологии, онкологии и биохимии животных, Московский государственный университет пищевых производств (Регистрационный номер: 1022060100048-0-4.3.1).

Информация о вкладе авторов. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: *Хомутов Е. В., Дмитриев Л. С., Потапов В. В., Зенин О. К., Зайцев С. Ю.* Адсорбционные характеристики низкомолекулярных компонентов крови больных с сердечной недостаточностью // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2022. Т. 22, вып. 3. С. 244–254. https://doi.org/10.18500/1817-3020-2022-22-3-244-254

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

Physical-chemical approach to the calculation of adsorption characteristics of low molecular components of blood of the patients with heart failure

E. V. Khomutov[1], L. S. Dmitriev[1], V. V. Potapov[1], O. K. Zenin[2], S. Yu. Zaitsev[3]✉

[1]Donetsk National Medical University named after M. Gorky, 16 Av. Ilyicha, Donetsk 283003, Donetsk People Republic
[2]Penza State University, 40 Krasnaya St., Penza 440026, Russia
[3]Moscow State University of Food Production, 11 Volokolamsk highway, Moscow 125080, Russia

Evgeni V. Khomutov, khomutov.eugene@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5621-0304
Leonid S. Dmitriev, eva19911991@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-9309-623X
Vladimir V. Potapov, x3x3x23@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0001-6300-8454
Oleg K. Zenin, zen.olegz@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-5447-1989
Sergei Yu. Zaitsev, s.y.zaitsev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1533-8680

Abstract. ***Background and Objectives***: Despite the fact that the methods of dynamic interfacial tensiometry and rheology are used to study blood and other biological fluids, in medicine there is no unified approach in the methodology of analysis and interpretation of the results. However, in some cases, the obtained numerical characteristics do not have a simple physical meaning and do not allow to evaluate the contribution of individual components and, as a consequence, it is impossible to identify the main link. Taking into account the multidirectional and non-generalized data on rheology and due to the multicomponent and uncertain composition, there have been no successful attempts so far to create models to determine the real contribution of individual blood components. The purpose of this study is to develop a model, based on which one could obtain information about physical constants and parameters of individual plasma and/or blood serum components for medical diagnostics. ***Materials and Methods*:** The study is performed on blood samples of two human groups: group 1) 15 patients with coronary heart disease aged from 51 to 76 years; group 2) conditionally healthy volunteers (15 people) aged from 50 to 75 years. ***Results*:** For serum/plasma fractionation, a protein "desalting" method is used to obtain a fraction of low-molecular-weight metabolites. Further determination of interphase tensiometry is performed by the hanged drop method using hardware-software complex PAT-1 ("Sinterface Technologies", Germany). The curves of the dynamic interfacial tension of the studied groups differ significantly throughout the entire time of the experiment. The average values of the dynamic interfacial tension of native serum in group 1 are noticeably lower than in the group 2 (the group of healthy volunteers). The detected change in the value of the dynamic interfacial tension may indicate an accumulation of surfactants in the serum of patients with coronary heart disease. The data obtained are in satisfactory agreement with the mathematical model proposed by the authors. If the adsorption at the beginning of the experiment is due mainly to low molecular weight compounds, then the value of the sum of the concentrations of high molecular weight compounds (after protein precipitation) should be slightly lower than the values of the corresponding indicators of the native blood samples. ***Conclusion*:** Using the obtained data of dynamic surface tension and the proposed mathematical model the following conclusions have been formulated: 1) tensiometric characteristics of blood serum for group 1 and 2 differ in dynamic and equilibrium surface tension; 2) the quantitative and qualitative contribution of the coagulation system to surface tension and the sum of concentrations of low molecular weight compounds; 3) the contribution of low molecular weight metabolites in the formation of surface tension of plasma and serum has been estimated; 4) the heterogeneity of the qualitative composition of low-molecular substances fractions in the studied groups has been shown.
Keywords: blood rheology, interfacial tensiometry, chronic heart failure

Acknowledgements: The work on section 1.2 was carried out within the framework of the task of the research laboratory of animal ophthalmology, oncology and biochemistry, Moscow State University of Food Production (Registration number: 1022060100048-0-4.3.1).

Information about the contribution of the authors. The authors contributed equally to this article. The authors declare no conflicts of interests.

For citation: Khomutov E. V., Dmitriev L. S., Potapov V. V., Zenin O. K., Zaitsev S. Yu. Physical-chemical approach to the calculation of adsorption characteristics of low molecular components of blood of the patients with heart failure. *Izvestiya of Saratov University. Physics*, 2022, vol. 22, iss. 3, pp. 244–254 (in Russian). https://doi.org/10.18500/1817-3020-2022-22-3-244-254

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC0-BY 4.0)

Светлой памяти
профессора Михаила Борисовича Файнермана,
профессора Юрия Сергеевича Зайцева,
профессора Валентины Васильевны Зайцевой
посвящается

Введение

Методы межфазной тензиометрии с успехом применяются для исследования крови и других биологических жидкостей. Указанное направление имеет как фундаментальное (коллоидно-биохимическое), так и прикладное (использование таких тензиометрических характеристик для диагностики и контроля лечения различных патологий) значение [1–3].

Изучение поверхностно-активных характеристик компонентов плазмы и сыворотки крови традиционно шло по двум направлениям.

Во-первых, использовались модельные сравнительно простые системы на основе ультрачистых белков, низкомолекулярных поверхностно-активных веществ (ПАВ) крови, электролитов [4, 5]. Такие системы, как правило, удается описать довольно сложными уравнениями, решаемыми численными или аналитическими методами с определением отдельных физических констант или параметров [6, 7]. Данный подход тем не менее ограничен использованием 3-4 компонентов для модельной системы, что явно не соответствует реальной сложности состава крови.

Во-вторых, изучались изменения тензиометрических характеристик биологических жидкостей в норме и при различных патологиях [8, 9]. В этом случае сравнивают некие полностью эмпирические параметры, например, поверхностное натяжение на 0, 100 и 1000 секунде с момента формирования поверхности, на которой идет адсорбция ПАВ [2, 8]. Выявленные различия величин изучаемых показателей у больных и здоровых людей часто коррелируют с тяжестью заболевания или результатом лечения [9, 10], но полученные численные характеристики не имеют простого физического смысла и не позволяют оценить влияние отдельных компонентов на общую картину.

Так, в работе [11] авторы провели сравнительную оценку прогностического значения тензиометрических характеристик крови у пациентов с инсультом. В общей сложности были исследованы образцы крови 523 пациентов в фазе реабилитации после инсульта: вязкость сыворотки и плазмы, гематокрит, фибриноген, агрегация и способность к деформации эритроцитов, СОЭ, количество лейкоцитов, холестерин и триглицериды. Конечная точка исследования была определена как второй инсульт (летальный или нет) в течение двух лет после первичного обследования. У пациентов, достигших такую конечную точку, наблюдали повышенную вязкость крови, агрегацию эритроцитов, вязкость плазмы и сыворотки, более высокие уровни фибриногена и холестерина по сравнению с пациентами без конечных точек, что рассматривается как прогностический фактор.

Однако, несмотря на наличие достоверных корреляций между биохимическим профилем больных и тензиометрией крови, идентифицировать степень влияния отдельных компонентов или их комбинаций на поверхностное натяжение невозможно ввиду отсутствия адекватной математической модели.

Другие авторы [12] провели исследование устойчивости аномалий тензиометрических характеристик крови после инфаркта миокарда. Вязкость крови и плазмы, агрегация и способность к деформации эритроцитов, гематокрит, скорость оседания эритроцитов, количество лейкоцитов, холестерин и триглицериды анализировали комплексно. На основании полученных результатов был сделан вывод, что изменения величин этих показателей не зависели от временного интервала после инфаркта и сохранялись годами.

В данных работах не принимается во внимание не только влияние низкомолекулярных метаболитов, но и взаимосвязь реологии и поверхностного натяжения как важного параметра системы гемостаза крови.

Ввиду разнонаправленности и отсутствия глубокого анализа значений тензиометрических показателей, а также многокомпонентности и неопределенности состава крови до сих пор не было попыток создания математических моделей, позволяющих определить реальный вклад отдельных компонентов крови на ее тензиометрические свойства.

Целью настоящей работы является создание математической модели, на основании которой можно получать информацию о величинах физических констант и параметров отдельных групп компонентов плазмы и/или сыворотки крови.

1. Материалы и методы

1.1. Характеристика клинических групп

Популяция исследуемых субъектов (30 человек) была разбита на 2 группы. В группу

1 вошли 15 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в возрасте от 42 до 76 лет (средний возраст ($X \pm m$) 61 ± 2.1 года), которым были выполнены операции по реваскуляризации миокарда (аортокоронарное или аорто-маммарокоронарное шунтирование (от 2 до 4 шунтов)). Ведущим патологическим синдромом у изучаемых пациентов была хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (III класс по NYHA).

Группу 2 составили условно здоровые добровольцы (15 человек), не имеющие хронических заболеваний и активных жалоб в возрасте от 45 до 72 лет (средний возраст 59.1 ± 2.3 год). Возраст добровольцев контрольной группы статистически значимо не отличается от возраста пациентов в исследуемой группе

Авторы заявляют, что исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации комиссии по биоэтике. Комитет по биоэтике при ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (протокол № 20/5-1 от 11.04.2019 г.) одобрил исследования, было получено информированное согласие субъектов (или их опекунов).

1.2. Метод измерения динамического поверхностного натяжения

Для измерения динамического поверхностного натяжения (ДПН) применяли метод висячей капли [13] с использованием аппаратно-программного комплекса PAT-1 («Sinterface Technologies», Германия) который позволяет измерять ДПН в промежутке времени от 0 до 65000 секунд с разрешением от 1 до 2000 мН/м (точность ± 0.01 мН/м).

Использование видеотехники позволяет полностью автоматизировать процедуру измерения и получения результатов геометрической границы капли, формируемой на кончике стального или тефлонового капилляра. В методе ADSA (анализ профиля осесимметричной формы капли или Axisymmetric Drop Shape Analysis-profile) граница капли определяется по максимальному градиенту яркости как функции от координаты строки изображения, а также используется полиномиальное сглаживание каждой группы из 5 последовательных точек на границе капли. Средние точки каждой полиномиальной кривой (используется полином второй степени) рассматриваются как экспериментальные точки профиля и используются для расчета ДПН.

В начальный момент времени (участок 1, рис. 1) основной вклад в значение ДПН вносят низкомолекулярные ПАВ, соответствующие малым заполнениям поверхности. На участке 2 (см. рис. 1) скорость адсорбции уменьшается по сравнению с участком 1, но остается выше скорости десорбции, что приводит к наиболее значительным суммарным изменениям величины ДПН. На этом интервале величина определяется как адсорбцией низкомолекулярных ПАВ, так и постепенной адсорбцией высокомолекулярных веществ. Участок 3 (см. рис. 1) соответствует большим временным промежуткам, массоперенос на границе раздела фаз находится в состоянии равновесия и основное влияние на значение ДПН оказывают высокомолекулярные вещества [14].

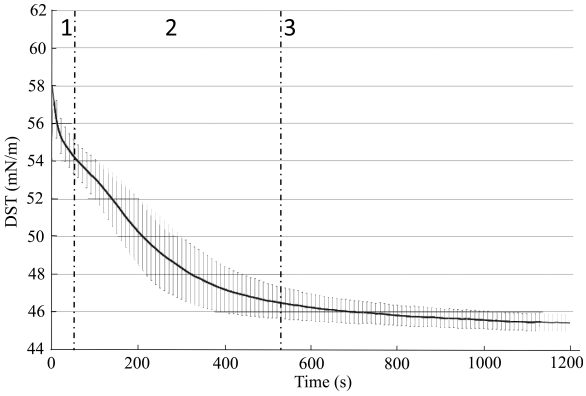


Рис. 1. Типичная зависимость динамического поверхностного натяжения (ДПН) от времени: участок 1 – короткие времена (быстрая адсорбция низкомолекулярных ПАВ); участок 2 – средние времена (полная адсорбция низкомолекулярных ПАВ и постепенная – высокомолекулярных веществ); участок 3 – большие времена (завершение адсорбции высокомолекулярных веществ)

Fig. 1. Typical DST dependence vs. time: section 1 – short times (rapid adsorption of low molecular weight surfactants); section 2 – intermediate times (complete adsorption of low molecular weight surfactants and gradual adsorption of high molecular weight substances); section 3 – long times (completion of adsorption of macromolecular substances)

1.3. Выполнение анализа

Для забора и доставки крови использовали вакутайнеры фирмы Improve (Guangzhou Improve edica lInstruments Co., Ltd, Китай) объемом 4.0 мл (с активатором свертывания) для получения сыворотки крови и 4.5 мл с 3.8%-ным раствором цитрата натрия (соотношение крови и реагента 9 : 1 соответственно) для изучения плазмы.

Транспортировка компонентов крови осуществлялась только медицинским персоналом, несущим ответственность за соблюдение правил транспортировки. Компоненты крови во избежание гемолиза при транспортировке не подвергались переохлаждению или перегреванию.

При транспортировке компоненты крови находились в изотермическом контейнере (сумке-холодильнике). Транспортировка от момента забора крови до выполнения анализа занимала не более 30 мин.

При приеме биоматериала сотрудником лаборатории проводится визуальная оценка образца крови пациента на наличие дефектов. Если образец крови для анализа свернулся, сотрудник лаборатории незамедлительно информирует сотрудника, доставившего биоматериал, о наличии брака, невозможности выполнить исследование и необходимости выполнения повторного забора крови у пациента. После доставки образцов биоматериала в лабораторию их дальнейшая подготовка по методике, описанной ниже, осуществлялась в течение 30 мин – 1 ч с момента доставки.

Изменение ДПН проводилось для проб двух типов: нативных и депротеинизированных. Осаждение белков выполнялось 10%-ной трихлоруксусной кислотой (ТХУ) в соотношении 1 часть кислоты к 2 частям исследуемого материала. Такой метод позволяет удалить в среднем до 98% белков.

После осаждения белков содержимое пробирки центрифугировали 30 мин при 14000 об./мин, затем значение pH в пробах доводилось до 7.4 путем добавления бикарбоната натрия. В результате такого осаждения в пробе остаются вещества, называемые молекулами средней массы [15, 16].

Под молекулами средней массы подразумеваются «кислотоустойчивые» неидентифицированные вещества различной химической природы (пептиды, нуклеотиды, продукты углеводного, липидного, азотистого обмена) с молекулярной массой от 300 до 5000 Да.

Подготовка образцов нативной плазмы включала их разведение заранее подготовленным раствором трихлорацетата натрия с pH = 7.4 до того же целевого объема и pH среды, что и в пробе после осаждения белков.

Статистический анализ полученных данных включал вычисление основных показателей распределения случайных величин. Для получения репрезентативной выборки пользовались методикой определения значимых границ медианы. Если закон распределения величин исследуемых показателей отличался от нормального закона, использовали непараметрические критерии. Анализ выполняли с использованием лицензионных пакетов прикладных статистических программ STATISTICA 5.11, Microsoft EXEL 6.0 и MedStat [17].

1.4. Математическая модель

Для описания поверхностных явлений плазмы крови предлагалось несколько математических моделей различной сложности [13, 14, 18]. В работе [19] выбор был сделан в пользу модели, при которой общее уравнение изотермы адсорбции выглядело как:

$$\left[\frac{d\gamma}{dt^{1/2}}\right]_{t\to 0} = -2RT\sum_{i=1}^{n} c_i\sqrt{\frac{D_i}{\pi}}, \qquad (1)$$

где γ – динамическое поверхностное натяжение, мН/м; t – время, с; R – универсальная газовая постоянная, равная 8.31 Дж/(моль·К); T – температура среды, К; c_i – концентрация индивидуального компонента, ммоль/л; D_i – коэффициент диффузии индивидуального компонента, м^{2}с$^{-1}$.

Компоненты суммы в уравнении (1) вносят различный вклад. Белки имеют большую молекулярную массу, поэтому их молярная концентрация сравнительно низкая: для альбумина, концентрация которого в плазме/сыворотке максимальна, это величина порядка 500 мкМ, для фибриногена – еще на порядок меньше. Коэффициенты диффузии белковых молекул также существенно ниже, чем у низкомолекулярных ПАВ. Коэффициенты диффузии и концентрации стоят в числителе, поэтому при ($t \to 0$) вклад белковых компонентов в общую сумму будет невелик, что достаточно хорошо согласуется с экспериментом. Величины λ_0 до и после осаждения белков из сыворотки или плазмы практически одинаковы, т. е. удаление белка не повлияло на начальный наклон кривой; λ_0 – это производное поверхностного натяжения по квадратному корню времени, когда время стремится к нулю.

В качестве второго допущения было принято следующее: величины коэффициентов диффузии низкомолекулярных соединений близки вследствие подобных эффективных сечений молекул. Приняв эти два достаточно грубых допущения, уравнение (1) можно упростить до вида

$$\left[\frac{d\gamma}{dt^{1/2}}\right]_{t\to 0} = \lambda_0 = -2RT_{\text{НМС}}\sqrt{\frac{D_{\text{НМС}}}{\pi}}, \qquad (2)$$

где $C_{\text{НМС}}$ – сумма концентраций низкомолекулярных соединений, ммоль/); $D_{\text{НМС}}$ – усредненный коэффициент диффузии, который можно принять равным $(2.0–3.0)\cdot 10^{-10}$ м^{2}с$^{-1}$; T – температура среды, К; R – универсальная газовая постоянная, равная 8.31 Дж/(моль·К).

Тогда

$$C_{\text{НМС}} = \frac{\lambda_0}{-2RT\sqrt{\frac{D_{\text{НМС}}}{\pi}}}. \qquad (3)$$

Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования были проведены измерения ДПН нативной сыворотки (рис. 2, *а*) и плазмы (рис. 2, *б*) в двух исследуемых группах.

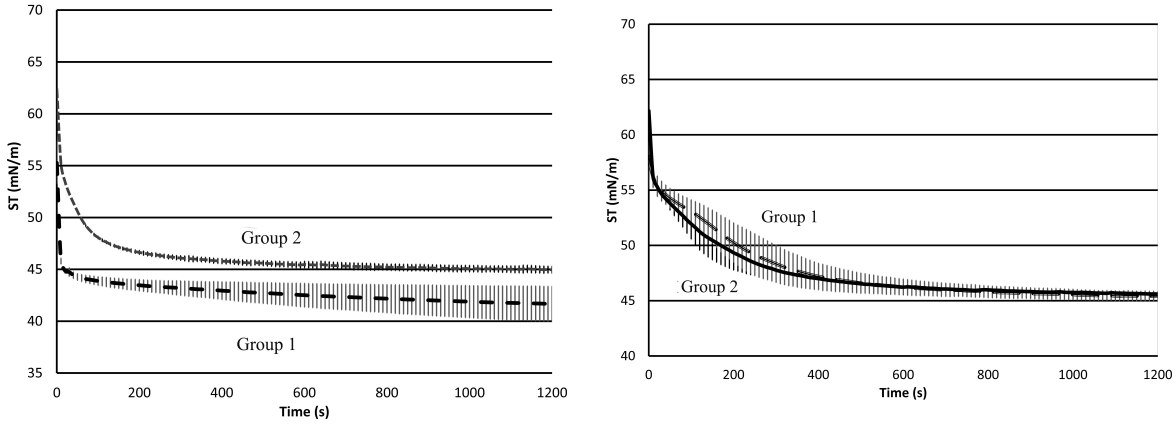
Как видно, кривые, описывающие изменение значений ДПН исследуемых групп, значимо различаются на протяжении всего времени эксперимента Средние величины ДПН нативной сыворотки в исследуемой группе (группа 1) заметно ниже, чем в группе здоровых добровольцев (группа 2) (см. рис. 2). Обнаруженное изменение величины ДПН может свидетельствовать о накоплении ПАВ в сыворотке больных ХСН. Полученные данные согласуются с результатами других авторов [10, 18, 20, 21].

В то же время «усредненные» изотермы адсорбции для плазмы (см. рис. 2, *б*) значимых отличий не имеют.

Изотермы адсорбции для образцов, лишенных протеинов, как для сыворотки, так и для плазмы, значимо отличаются на протяжении всего времени эксперимента; значения ДПН для группы 1 выше, чем для группы 2, для сыворотки (рис. 3, *а*) и для плазмы (рис. 3, *б*).

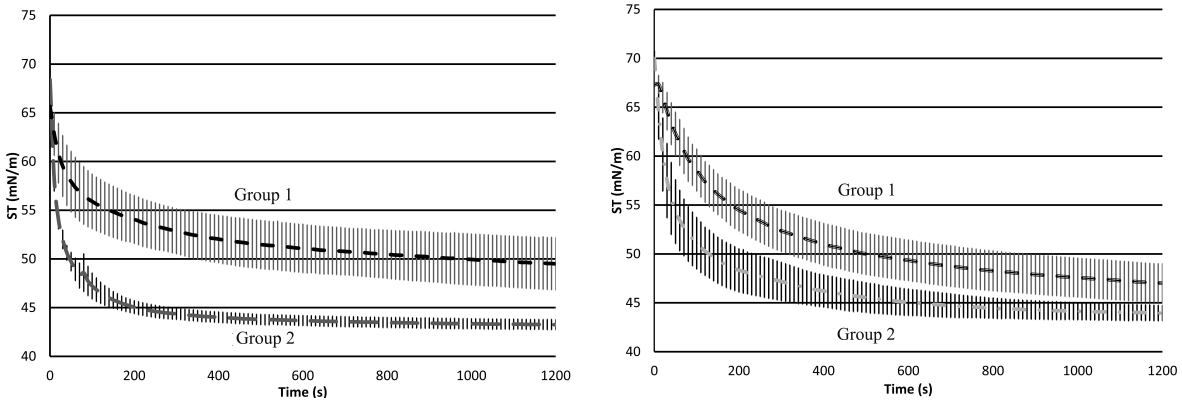
Результаты исследования свидетельствуют о качественных и количественных изменениях в составе низкомолекулярных ПАВ у пациентов с ИБС, осложненной ХСН.

Используя уравнение (3), можно рассчитать $C_{\text{НМС}}$ при $t \to 0$ для сыворотки и плазмы людей обеих исследуемых групп. Усредненные значения концентрации низкомолекулярных веществ приведены в таблице.



а/*a* *б*/*b*

Рис. 2. Средние значения ДПН нативной сыворотки (*а*) и нативной плазмы (*б*)
Fig. 2. Mean DST values of native serum (*a*) and native plasma (*b*)



а/*a* *б*/*b*

Рис. 3. Средние значения ДПН сыворотки (*а*) и плазмы (*б*) после осаждения белков 10%-ной трихлоруксусной кислоты
Fig. 3. Mean DST values of serum (*a*) and plasma (*b*) after precipitation of proteins with 10-th% trichloroacetic acid

Значения $C_{\text{НМС}}$ ($X \pm m$), ммоль/л
S_{NMS} values ($X \pm m$), mmol/l

Группа/Group	Нативная/ Native		После осаждения белков/ After protein precipitation	
	Плазма/ Plasma	Сыворотка/ Serum	Плазма/ Plasma	Сыворотка/ Serum
Группа 1 (пациенты с ИБС осложненной ХСН)/ Group 1 (patients with CAD complicated by CHF)	26.5 ± 7.4	61.2 ± 17.9	15.2 ± 4.1	34.1 ± 21.1
Группа 2 (здоровые добровольцы)/ Group 2 (healthy volunteers)	50.1 ± 5.9*	52.5 ± 7.4	42.1 ± 17.7*	86.6 ± 5.1*

Примечание. * – статистическая значимость различий $p < 0.05$.
Note. * – statistical significance of differences $p < 0.05$.

Полученные данные удовлетворительно согласуются с предложенной математической моделью (3). Если адсорбция в начале эксперимента обусловлена преимущественно низкомолекулярными соединениями (НМС) то величина $C_{\text{НМС}}$ после осаждения белков должна быть незначительно ниже значений соответствующих показателей в нативных образцах.

С учетом закона Генри [19] возможно оценить вклад системы гемостаза в значение $C_{\text{НМС}}$ как разницу $C_{\text{НМС}}$ нативной сыворотки и $C_{\text{НМС}}$ нативной плазмы. Из таблицы видно, что у группы 2 отсутствуют значимые отличия между величинами изучаемых показателей нативной плазмы и сыворотки, в то время как в группе 1 данные значения отличаются в два раза. Полученные результаты хорошо согласуются с предыдущими [22, 23] и с тем фактом, что в сыворотке в отличие от плазмы нет растворимого высокомолекулярного белка фибриногена, но есть низкомолекулярные продукты его протеолиза [24].

После осаждения белков значения $C_{\text{НМС}}$ для плазмы и сыворотки в группе 2 достоверно отличаются – примерно в 2 раза. Можно предположить, что в процессе осаждения белковых фракций исчезал маскировочный эффект белковых структур, которые в начальные интервалы времени эксперимента присутствуют на поверхности раздела фаз. При сравнении между собой величин изучаемых показателей группы 1 и группы 2 после осаждения белков установлено статистически значимое отличие значений $C_{\text{НМС}}$ в пробах плазмы и сыворотки: для группы 1 значения были в среднем в 2.5 раза ниже. Подобного рода разница между группами согласуется с данными об изменении концентрации продуктов распада и самого фибриногена, а также отдельных показателей гемостаза в плазме у пациентов с ИБС [22–28].

Заключение

1. Значения тензиометрических показателей сыворотки крови здоровых добровольцев и пациентов с ИБС, осложненной ХСН, значимо отличаются.

2. Используя общепринятые физические уравнения описывающие процессы адсорбции, на границе раздела жидкость–воздух, через ряд допущений рассчитан количественный и определен качественный вклад системы свертывания в величину показателей ДПН и $C_{\text{НМС}}$. Так, разница значений $C_{\text{НМС}}$ нативной сыворотки и плазмы составила 347 ммоль/л (плазма – ($X \pm \pm m$) 26.5 ± 7.4 ммоль/л, сыворотка – ($X \pm m$) 61.2 ± 17.9 ммоль/л).

3. Установлена связь между величиной концентрации низкомолекулярных метаболитов и значением ДПН плазмы и сыворотки при ИБС, осложненной ХСН.

4. Показана неоднородность качественного состава фракций низкомолекулярных веществ в исследуемых группах.

Список литературы

1. *Казаков В.* Н Межфазная тензиометрия и реометрия биологических жидкостей в терапевтической практике. Донецк : Донецкий медицинский университет, 2000. 296 с.
2. *Kazakov V., Vozianov A., Sinyachenko O., Trukhin D., Kovalchuk V.* Studies on the application of dynamic surface tensiometry of serum and cerebrospinal liquid for diagnostics and monitoring of treatment in patients who have rheumatic, neurological or oncological diseases // Advances in Colloid and Interface Science. 2000. Vol. 86, № 1–2. P. 1–38. https://doi.org/10.1016/s0001-8686(00)00031-2
3. *Zaitsev S.* Dynamic surface tension measurements as general approach to the analysis of animal blood plasma and serum // Advances in Colloid and Interface Science. 2016. Vol. 235. P. 201–213. https://doi.org/10.1016/j.cis.2016.06.007

4. *Gálvez-Ruiz M.* Different approaches to study protein films at air/water interface // Advances in Colloid and Interface Science. 2017. Vol. 247. P. 533–542. https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.07.015
5. *Agassandian M., Mallampalli R.* Surfactant phospholipid metabolism // Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular and Cell Biology of Lipids. 2013. Vol. 1831, № 2. P. 612–625. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2012.09.010
6. *Dutcher C., Wexler A., Clegg S.* Surface Tensions of Inorganic Multicomponent Aqueous Electrolyte Solutions and Melts // The Journal of Physical Chemistry A. 2010. Vol. 114, № 46. P. 12216–12230. https://doi.org/10.1021/jp105191z
7. *Муравьев А. В., Тихомирова И. А., Булаева С. В.* Исследование роли отдельных реологических характеристик крови в изменении ее текучести и транспортного потенциала // Российский журнал биомеханики. 2012. Т. 3. С. 32–41.
8. *Fathi Azarbayjani A., Jouyban A.* Surface tension in human pathophysiology and its application as a medical diagnostic tool // BioImpacts. 2015. Vol. 5, № 1. P. 29–44. https://doi.org/10.15171/bi.2015.06
9. *Кузнецова И. В., Потапов В. В., Шраменко Е. К., Зенин О.* К Поверхностное натяжение и дилатационная вязкоупругость сыворотки крови у пациентов с ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019. № 3 (51). С. 140–149. https://doi.org/10.21685/2072-3032-2019-3-13
10. *Зайцев С. Ю.* Тензиометрический и биохимический анализ крови животных : фундаментальные и прикладные аспекты. М. : Издательство «Сельскохозяйственные технологии», 2016. 192 с.
11. *Ernst E., Resch K., Matrai A., Buhl M., Schlosser P., Paulsen H.* Impaired blood rheology : A risk factor after stroke? // Journal of Internal Medicine. 1991. Vol. 229, № 5. P. 457–462. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1991.tb00375.x
12. *Ernst E., Krauth U., Resch K., Paulsen H.* Does blood rheology revert to normal after myocardial infarction? // Heart. 1990. Vol. 64, № 4. P. 248–250. https://doi.org/10.1136/hrt.64.4.248
13. *Möbius D., Miller R.* Proteins at liquid interfaces // Studies in Interface Science. 1998. Vol. 7. P. 1–498.
14. *Shrestha L., Matsumoto Y., Ihara K., Aramaki K.* Dynamic Surface Tension and Surface Dilatational Elasticity Properties of Mixed Surfactant/Protein Systems // Journal of Oleo Science. 2008. Vol. 57, № 9. P. 485–494. https://doi.org/10.5650/jos.57.485
15. *Zaitsev S. Yu., Bogolyubova N. V., Zhang X., Brenig B.* Biochemical parameters, dynamic tensiometry and circulating nucleic acids for cattle blood analysis : A review // PeerJ. 2020. Vol. 8. Article e8997. https://doi.org/10.7717/peerj.8997
16. *Ishchuk T., Raetska Y., Savchuk O., Ostapchenko L.* Changes in blood protein composition under experimental chemical burns of esophageal development in rats // Biomedical Research and Therapy. 2015. Vol. 2, № 4. P. 241–249. https://doi.org/org/10.7603/s40730-015-0009-x
17. *Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н., Панченко О. А.* Основы компьютерной биостатистики : анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом. Донецк : Донецкий медицинский университет, 2006. 214 с.
18. *Attinger D., Moore C., Donaldson A., Jafari A., Stone H.* Fluid dynamics topics in bloodstain pattern analysis : Comparative review and research opportunities // Forensic Science International. 2013. Vol. 231, № 1–3. P. 375–396. https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2013.04.018
19. *Makievski A., Loglio G., Krägel J., Miller R., Fainerman V., Neumann A.* Adsorption of Protein Layers at the Water/Air Interface As Studied by Axisymmetric Drop and Bubble Shape Analysis // The Journal of Physical Chemistry B. 1999. Vol. 103, № 44. P. 9557–9561. https://doi.org/org/10.1021/jp990775y
20. *Kairaliyeva T., Aksenenko E., Mucic N., Makievski A., Fainerman V., Miller R.* Surface Tension and Adsorption Studies by Drop Profile Analysis Tensiometry // Journal of Surfactants and Detergents. 2017. Vol. 20, № 6. P. 1225–1241. https://doi.org/10.1007/s11743-017-2016-y
21. *Fainerman V., Trukhin D., Zinkovych I., Miller R.* Interfacial tensiometry and dilational surface viscoelasticity of biological liquids in medicine // Advances in Colloid and Interface Science. 2018. Vol. 255. P. 34–46. https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.08.002
22. *Моисеева И. Я., Потапов В. В., Зенин О. К., Кузнецова И. В., Дмитриев Л.* С Реологические показатели сыворотки и плазмы крови у больных, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения, в пери- и интраоперационном периоде // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2020. № 1 (53). С. 129–154. https://doi.org/10.21685/2072-3032-2020-1-14
23. *Каменев В. Ф., Стрельникова И. Л., Масленников А. А.* Сравнительная оценка показателей коагуляционного гемостаза в артериальной и венозной крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью различного генеза // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2012. № 4 (123), вып. 17. С. 81–84.
24. *Булашова О. В., Малкова М. И.* Значение Д-димера в диагностике и прогнозе тромбоэмболических осложнений у кардиологических больных // Практическая медицина. 2012. Т. 5 (60). С. 81–84.
25. *Song B., Shu Y., Xu Y. N., Fu P.* Plasma fibrinogen lever and risk of coronary heart disease among Chinese population : A systematic review and meta-analysis // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015. Vol. 8 (8). P. 13195–13202. https://doi.org/10.1186/s13293-018-0210-x
26. *Karbaschi M., Bastani D., Javadi A., Kovalchuk V., Kovalchuk N., Makievski A.* Drop profile analysis tensiometry under highly dynamic conditions // Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering

Aspects. 2012. Vol. 413. P. 292–297. https://doi.org/org/10.1016/j.colsurfa.2012.04.027

27. *Дементьева И. И., Ройтман Е. В.* Диагностическая значимость исследований реологии крови при кардиохирургических вмешательствах // Анестезиология и реаниматология. 1999. Т. 5. С. 25–28.
28. *Morange P., Bickel C., Nicaud V., Schnabel R., Rupprecht H., Peetz D.* Haemostatic Factors and the Risk of Cardiovascular Death in Patients With Coronary Artery Disease // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2006. Vol. 26, № 12. P. 2793–2799. https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000249406.92992.0d

References

1. Kazakov V. N. *Mezhfaznaya tenziometriya i reometriya biologicheskikh zhidkostey v terapevticheskoy praktike* [Dynamic Surface Tension of Biological Fluids in Medicine]. Donetsk, Donetsk Medical University Publ., 2000. 296 p. (in Russian).
2. Kazakov V., Vozianov A., Sinyachenko O., Trukhin D., Kovalchuk V. Studies on the application of dynamic surface tensiometry of serum and cerebrospinal liquid for diagnostics and monitoring of treatment in patients who have rheumatic, neurological or oncological diseases. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2000, vol. 86, no. 1–2, pp. 1–38. https://doi.org/10.1016/s0001-8686(00)00031-2
3. Zaitsev S. Dynamic surface tension measurements as general approach to the analysis of animal blood plasma and serum. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2016, vol. 235, pp. 201–213. https://doi.org/10.1016/j.cis.2016.06.007
4. Gálvez-Ruiz M. Different approaches to study protein films at air/water interface. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2017, vol. 247, pp. 533–542. https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.07.015
5. Agassandian M., Mallampalli R. Surfactant phospholipid metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2013, vol. 1831, no. 2, pp. 612–625. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2012.09.010
6. Dutcher C., Wexler A., Clegg S. Surface Tensions of Inorganic Multicomponent Aqueous Electrolyte Solutions and Melts. *The Journal of Physical Chemistry A*, 2010, vol. 114, no. 46, pp. 12216–12230. https://doi.org/10.1021/jp105191z
7. Muraviev A. V., Tikhomirova I. A., Bulaeva S. V. Study of the role of individual rheological characteristics of blood in changing its fluidity and transport potential. *Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki* [Russian Journal of Biomechanics], 2012, vol. 3, pp. 32–41 (in Russian).
8. Fathi Azarbayjani A., Jouyban A. Surface tension in human pathophysiology and its application as a medical diagnostic tool. *BioImpacts*, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 29–44. https://doi.org/10.15171/bi.2015.06
9. Kuznetsova I. V., Potapov V. V., Shramenko E. K., Zenin O. K. Surface tension and dilation viscoelasticity of blood serum in patients with ischemic heart disease, operated in the conditions of artificial blood circulation. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki* [University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences], 2019, no. 3 (51), pp. 140–149 (in Russian). https://doi.org/10.21685/2072-3032-2019-3-13
10. Zaitsev S. Yu. *Tenziometricheskiy i biokhimicheskiy analiz krovi zhivotnykh : fundamental'nyye i prikladnyye aspekty* [Tensiometric and Biochemical Analysis of Animal Blood : Fundamental and Applied Aspects]. Moscow, Izdatel'stvo "Sel'skokhozyaistvennye tekhnologii", 2016. 192 p. (in Russian).
11. Ernst E., Resch K., Matrai A., Buhl M., Schlosser P., Paulsen H. Impaired blood rheology : A risk factor after stroke? *Journal of Internal Medicine*, 1991, vol. 229, no. 5, pp. 457–462. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1991.tb00375.x
12. Ernst E., Krauth U., Resch K., Paulsen H. Does blood rheology revert to normal after myocardial infarction? *Heart*, 1990, vol. 64, no. 4, pp. 248–250. https://doi.org/10.1136/hrt.64.4.248
13. Moöbius D., Miller R. Proteins at liquid interfaces. *Studies in Interface Science*, 1998, vol. 7, pp. 1–498.
14. Shrestha L., Matsumoto Y., Ihara K., Aramaki K. Dynamic Surface Tension and Surface Dilatational Elasticity Properties of Mixed Surfactant/Protein Systems. *Journal of Oleo Science*, 2008, vol. 57, no. 9, pp. 485–494. https://doi.org/10.5650/jos.57.485
15. Zaitsev S. Yu., Bogolyubova N. V., Zhang X., Brenig B. Biochemical parameters, dynamic tensiometry and circulating nucleic acids for cattle blood analysis : A review. *PeerJ*, 2020, vol. 8, article e8997. https://doi.org/10.7717/peerj.8997
16. Ishchuk T., Raetska Y., Savchuk O., Ostapchenko L. Changes in blood protein composition under experimental chemical burns of esophageal development in rats. *Biomedical Research and Therapy*, 2015, vol. 2, no. 4, pp. 241–249. https://doi.org/10.7603/s40730-015-0009-x
17. Lyakh Yu. E., Gur'yanov V. G., Khomenko V. N., Panchenko O. A. *Osnovy komp'yuternoy biostatistiki : analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom* [Fundamentals of Computer Biostatistics : Analysis of Information in Biology, Medicine and Pharmacy Using the MedStat Statistical Package]. Donetsk, Donetsk Medical University Publ., 2006. 214 p. (in Russian).
18. Attinger D., Moore C., Donaldson A., Jafari A., Stone H. Fluid dynamics topics in bloodstain pattern analysis : Comparative review and research opportunities. *Forensic Science International*, 2013, vol. 231, no. 1–3, pp. 375–396. https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2013.04.018
19. Makievski A., Loglio G. Krägel J., Miller R., Fainerman V., Neumann A. Adsorption of Protein Layers at the Water / Air Interface As Studied by Axisymmetric Drop and Bubble Shape Analysis. *The Journal of Physical Chemistry B*, 1999, vol. 103, no. 44, pp. 9557–9561. https://doi.org/org/10.1021/jp990775y
20. Kairaliyeva T., Aksenenko E., Mucic N., Makievski A., Fainerman V., Miller R. Surface Tension and Adsorption Studies by Drop Profile Analysis Tensiometry. *Journal of Surfactants and Detergents*, 2017, vol. 20, no. 6,

pp. 1225–1241. https://doi.org/10.1007/s11743-017-2016-y

21. Fainerman V., Trukhin D., Zinkovych I., Miller R. Interfacial tensiometry and dilational surface visco-elasticity of biological liquids in medicine. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2018, vol. 255, pp. 34–46. https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.08.002
22. Moiseeva I. Ya., Potapov V. V., Zenin O. K., Kuznetsova I. V., Dmitriev L. S. Rheological parameters of blood serum and plasma in patients operated on the heart under cardiopulmonary bypass in the peri- and intraoperating period. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki* [University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences], 2020, no. 1 (53), pp. 129–154. (in Russian). https://doi.org/10.21685/2072-3032-2020-1-14
23. Kamenev V. F., Strelnikova I. L., Maslennikov A. A. Comparative characteristics of hemostasis system of aorta and veins in patients with chronic cardiac insufficiency caused by chronic cardiac insufficiency. *Scientific Bulletins of Belgorod State University. Series : Medicine. Pharmacia*, 2012, No. 4 (123), iss. 17, pp. 81–84 (in Russian).
24. Bulashova O. V., Malkova M. I. Significance of D-dimer in the diagnosis and prognosis of thromboembolic complications in cardiac patients. *Prakticheskaya meditsina* [Practical Medicine], 2012, vol. 5 (60), pp. 81–84 (in Russian).
25. Song B., Shu Y., Xu Y. N., Fu. P. Plasma fibrinogen lever and risk of coronary heart disease among Chinese population : A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015, vol. 8, no. 8, pp. 13195–13202. https://doi.org/10.1186/s13293-018-0210-x
26. Karbaschi M., Bastani D., Javadi A., Kovalchuk V., Kovalchuk N., Makievski A. Drop profile analysis tensiometry under highly dynamic conditions. *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects*, 2012, vol. 413, pp. 292–297. https://doi.org/org/10.1016/j.colsurfa.2012.04.027
27. Dementieva I. I., Roytman E. V. Diagnostic significance of blood rheology studies during cardiac surgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya* [Anesthesiology and Resuscitation], 1999, vol. 5, pp. 25–28 (in Russian).
28. Morange P., Bickel C., Nicaud V., Schnabel R., Rupprecht H., Peetz D. Haemostatic Factors and the Risk of Cardiovascular Death in Patients With Coronary Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2006, vol. 26, no. 12, pp. 2793–2799. https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000249406.92992.0d

Поступила в редакцию 15.04.2022; одобрена после рецензирования 16.05.2022; принята к публикации 23.05.2022
The article was submitted 15.04.2022; approved after reviewing 16.05.2022; accepted for publication 23.05.2022