УЛК 541.183

ПОВЕРХНОСТНОЕ НАТЯЖЕНИЕ И ДИЛАТАЦИОННАЯ РЕОЛОГИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

© 2020 г. В. В. Потапов^{1, *}, Е. К. Шраменко¹, О. К. Зенин²

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, просп. Ильича, 16, Донецк, 83003 Украина

²Пензенский государственный университет, ул. Лермонтова, 3, Пенза, 440026 Россия

*e-mail: x3x3x23@rambler.ru

Поступила в редакцию 19.02.2019 г.
После доработки 23.04.2019 г.
Принята к публикации 05.06.2019 г.

Методами формы капли и пузырька исследованы тензиометрические и реологические показатели сыворотки и плазмы крови 45 пациентов в возрасте от 49 до 70 лет, оперированных в условиях искусственного кровообращения по поводу ишемической болезни (первая группа) или клапанной патологии сердца (вторая группа). Забор крови производился за 1 ч до операции, через 12 ч после операции (1-ые сут) и на 7-ые сут. В 1-ые сутки после операции в обеих группах отмечалось статистически значимое изменение показателей поверхностного натяжения и модуля вязкоупругости. что свидетельствует о существенном увеличении содержания в сыворотке крови поверхностно-активных веществ. К 7-ым сут послеоперационного периода в обеих группах отмечена положительная динамика, однако изучаемые реометрические показатели, в частности модуль вязкоупругости Е при частотах 0.1 и 0.01 Гц, были статистически достоверно выше дооперационного уровня и не достигали значений, характерных для здоровых людей. Таким образом, патологические отклонения со стороны влияющих на вязкость крови ее биохимических показателей (содержание глюкозы, мочевины, креатинина, альбумина, липопротеинов) сопровождаются значительным изменением параметров поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости сыворотки крови. Однако определяемые биохимические маркеры не являются доминирующими предикторами в изменении реологических и тензиометрических свойств крови.

DOI: 10.31857/S0023291220010115

ВВЕДЕНИЕ

Основные патогенетические факторы тромбообразования (повреждение сосудистой стенки, активация процессов свертывания крови и снижение скорости кровотока) регулярно подвергаются ревизии, в результате чего уточняются представления о конкретных механизмах каждой из них [1–7]. Своевременная диагностика больных ишемической болезнью сердца (ИБС) приводит к снижению количества неблагоприятных патологических процессов, в частности, атеросклеротического поражения магистральных артерий, относящегося к проявлениям мультифокального атеросклероза. У значительной части таких пациентов в сыворотке крови обнаружен высокий уровень проатерогенных липидов [6], которые являются поверхностно-активными веществами (ПАВ). Можно отметить увеличение исследований межфазных (адсорбционных и реологических) характеристик сыворотки и плазмы крови при различных патологиях [8–12]. В монографии [9] изложена история исследований поверхностного натяжения крови и других биологических жидкостей в течение последних 100 лет, а также дано описание основных используемых для этого методов. В обзоре [12] представлены результаты анализа методами тензиометрии и поверхностной реометрии биологических жидкостей пациентов с несколькими десятками разных болезней, полученные за 25 лет в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького. Приведем несколько примеров. Значения динамического и равновесного поверхностного натяжения крови понижаются на 5-10 мН/м при онкологических, ревматологических, неврологических и некоторых других заболеваниях. При диабетической нефропатии и склеродермии поверхностное натяжение крови, наоборот, возрастает. Модуль вязкоупругости крови сильно изменяется при некоторых заболеваниях: увеличивается в 2 раза при гломерулонефрите и почечной недостаточности, но уменьшается при подагре.

Исследования биологических жидкостей проводились различными методами: кольца Дю-Нуи, формы пузырька и висячей капли, максимального давления в пузырьке. Было установлено, что оптимальными являются два последних метода. Они позволяют измерять поверхностное натяжение в интервале времени от 0.01 до 10000 с. определять его динамические и равновесные значения, модуль вязкоупругости и фазовый угол. Очень важно, что для этих методов требуется не более 5 мл биологической жидкости. В крови присутствуют различные ПАВ: альбумины, глобулины, фибриноген, креатинин, креатин, глюкозамин, пентозы, липиды, триацилглицерины, фосфолипиды, фосфатидилхолин и десятки других. Поверхностно-активных кислот в крови больше 10 видов (лимонная, янтарная, мочевая, молочная, ацетоуксусная и другие). Заболевания влияют на химический состав биологических жидкостей, в том числе и на концентрацию указанных ПАВ. Полный химический анализ крови является сложным и дорогостоящим, тогда как измерения поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости - относительно простой и доступный способ получения интегральной характеристики крови и других биологических жидкостей.

В данной работе исследованы поверхностное натяжение и дилатационная реология сыворотки и плазмы крови при ИБС с клапанными пороками. Установлены значительные изменения поверхностного натяжения и модуля вязкоупругости сыворотки и плазмы крови у больных.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Экспериментальные исследования поверхностного натяжения ү и дилатационной вязкоупругости методами формы капли и пузырька выполнены с использованием тензиометров РАТ-1 и PAT-2 (SINTERFACE Technologies, Германия). Методики детально описаны ранее [13]. Капля сыворотки крови или плазмы формировалась на вертикальном капилляре с диаметром канала 1 мм и внешним диаметром 3 мм. Торец капилляра имеет внутренний диаметр, равный 2.96 мм, т.е. стенки капилляра у торца достаточно тонкие, что исключает влияние угла смачивания на форму и размер капли. Площадь капли автоматически поддерживалась в процессе эксперимента постоянной, в пределах 34—36 мм², при любом значении ү. Объем сформированной капли равен 24-25 мм³ и уменьшается в процессе адсорбции вследствие снижения у и изменения формы капли. Экспериментальные исследования дилатационной реологии сыворотки крови проводились

после достижения равновесия, для чего требовалось 2000—2500 секунд с момента формирования капли (см. далее).

Дилатационный модуль E характеризует вязкоупругие свойства поверхностных (межфазных) слоев. Модуль E определяется как отношение изменения поверхностного натяжения раствора γ к относительному изменению площади поверхности A:

$$E = \frac{d\gamma}{d\ln A}.$$
 (1)

Эксперименты были выполнены при гармонических осцилляциях площади поверхности капли с амплитудой $\pm 8\%$ и частотой от 0.5 до 0.005 Гц. Ошибка определения поверхностного натяжения с помощью PAT-2 и PAT-1 составляет 0.1 мН/м. Ошибка определения модуля вязкоупругости в несколько раз больше и равна примерно 0.6 мН/м. При измерении реологических параметров в тензиометрах PAT задавали частоту осцилляций, амплитуду и число циклов. Расчет реологических параметров проводился с помощью программы, имеющейся в PAT-2: с помощью преобразования Фурье и модели, описанной в работе [14].

Дилатационный модуль E представляет собой комплексный показатель, который включает реальную и мнимую компоненты [15, 16]:

$$E = E_{\rm r} + iE_{\rm i}. (2)$$

Действительная $E_{\rm r}$ и мнимая $E_{\rm i}$ компоненты динамической поверхностной упругости E позволяют определить модуль этой величины и фазовый угол ϕ :

$$|E| = \sqrt{E_{\rm r}^2 + E_{\rm i}^2}, \quad \phi = \text{arctg}(E_{\rm i}/E_{\rm r}).$$
 (3)

Здесь |E| — модуль вязкоупругости, а ϕ — фазовый угол между максимумами изменения площади (деформации) и поверхностного натяжения.

Отметим, что результаты, получаемые методом формы капли, могут отличаться от таковых для плоской поверхности жидкости. Для плоской поверхности при диффузионном механизме адсорбции ПАВ компоненты модуля задаются уравнениями [15, 16]

$$E_{\rm r}(\omega) = E_0 \frac{1+\zeta}{1+2\zeta+2\zeta^2},$$

$$E_{\rm i}(\omega) = E_0 \frac{\zeta}{1+2\zeta+2\zeta^2}.$$
(4)

Параметр $\zeta = \sqrt{\omega_{\rm D}/2\omega}$ включает угловую частоту ω и частоту диффузионной релаксации $\omega_{\rm D}(c) = D \left(d\Gamma/dc \right)^{-2}$. Величина $E_0 \left(c \right) = -d\gamma/d \ln \Gamma$ предельная упругость, а параметры c, Γ и D объемная концентрация, адсорбция и коэффици-

ент диффузии. Уравнения (4) можно записать в другом виде:

$$|E| = E_0(1 + 2\zeta + 2\zeta^2)^{-1/2}, \quad \varphi = \arctan[\zeta/(1 + \zeta)]. \quad (5)$$

Для случая адсорбции из объема сферической капли радиуса R на ее поверхности Йоос получил уравнение [17]:

$$E(\omega) = \frac{E_0}{1 + \frac{D}{i\omega R} \frac{dc}{d\Gamma} [nR \coth(nR) - 1]} =$$

$$= E_0 \left\{ 1 - i \frac{D}{\omega R} \frac{dc}{d\Gamma} [nR \coth(nR) - 1] \right\}^{-1},$$
(6)

где $n^2 = i\omega/D$. Важно отметить, что для использованных нами значений объема капель и частоты осцилляций, результаты расчетов по уравнению (6) лишь на несколько процентов меньше результатов для плоской поверхности, рассчитанных при тех же параметрах по уравнениям (5).

Были обследованы 17 здоровых людей в возрасте от 50 до 75 лет (средний возраст 61 г.), которые составили группу контроля. Также обследовано 45 больных в возрасте от 49 до 70 лет (средний возраст 62 г.), которые были разделены на 2 группы, по 18 и 27 чел. соответственно. В первой группе выполнялись оперативные вмешательства по протезированию митрального или аортального клапана, либо двух указанных клапанов. Во второй группе выполнялись операции по аортокоронарному шунтированию (от 2 до 5 шунтов). Все операции проводились в условиях искусственного кровообращения. Забор крови производился у всех больных за 1 ч до операции, затем через 12 ч после операции (1-е сут) и на 7-е сут после операции.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel и Statistica. Вычисляли средние значения, ошибку среднего, *t*-критерий Стьюдента и оценивали уровень значимости (*p*) по Стьюденту.

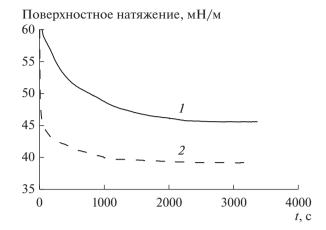


Рис. 1. Динамическое поверхностное натяжение сыворотки крови здорового человека (I) и пациента, больного ИБС (2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 приведены кривые динамического поверхностного натяжения сыворотки крови здорового добровольца (*I*) и больного ИБС (2). Видно, что кривая для больного лежит значительно ниже и что равновесные значения γ достигаются за 1500–2000 с. Поэтому осцилляции площади капли в реологических экспериментах производили при времени больше 2000 с.

В табл. 1 показаны результаты исследований сыворотки и плазмы крови до операции для двух указанных выше групп больных. Представлены 6 параметров: динамическое поверхностное натяжение при времени адсорбции 100 с, равновесное поверхностное натяжение (время адсорбции 2500 с), модуль вязкоупругости |E| при частотах осцилляций 0.1 и 0.01 Гц и фазовый угол ϕ при этих частотах. Указанные тензиометрические и реологические параметры являются наиболее информативными [9–12]. При использовании метода максимального давления в пузырьке (тензиометры МРТ или ВРА) анализируются значения поверхностного натяжения при времени 0.01 и 1 с.

Таблица 1. Параметры сыворотки и плазмы перед операцией для больных групп 1 и 2

Параметр	γ(100 с), мН/м	γ_{∞} , м $H/$ м	<i>E</i> (0.1 Гц), мН/м	<i>E</i> (0.01 Гц), мН/м	ф (0.1 Гц), град	ф (0.01 Гц), град
Сыворотка, группа 1	43.6 ± 0.3	38.4 ± 0.4	30 ± 0.8	17.2 ± 0.5	20.6 ± 0.6	30.2 ± 0.6
Сыворотка, группа 2	43.85 ± 0.3	39.3 ± 0.4	28.4 ± 2.0	14.0 ± 0.9	19.3 ± 0.7	28.1 ± 0.9
Плазма, группа 1	57 ± 0.5	45.44 ± 0.1	45.6 ± 1.6	23.72 ± 1.1	20.48 ± 0.6	39.31 ± 1
Плазма, группа 2	56.8 ± 0.7	45.5 ± 0.1	45.9 ± 1.8	22.37 ± 1.3	20.5 ± 0.5	36.3 ± 1.2

Параметры	γ (100 с), мН/м	γ_{∞} , м $H/м$	<i>E</i> (0.1 Гц), мН/м	E (0.01 Гц), мН/м	ф (0.1 Гц), град	ф (0.01 Гц), град
Здоровые	50 ± 0.5	45.5 ± 0.3	29.6 ± 0.7	14.5 ± 0.5	21.3 ± 0.6	34.4 ± 0.7
Больные	43.6 ± 0.3	38.4 ± 0.4	30 ± 0.8	17.2 ± 0.5	20.6 ± 0.6	30.2 ± 0.6
до операции	<i>p</i> < 0.001	p < 0.001		<i>p</i> < 0.001		<i>p</i> < 0.001
1 сутки после	44.4 ± 0.3	38.66 ± 0.5	32 ± 0.5	18 ± 0.4	20.1 ± 0.5	29.2 ± 1.0
операции	p < 0.001	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001		<i>p</i> < 0.001
7 сутки после	43.8 ± 0.6	38.5 ± 0.6	31.9 ± 0.5	18.3 ± 0.5	19.6 ± 0.6	30 ± 0.6
операции	<i>p</i> < 0.001	p < 0.001	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001		<i>p</i> < 0.001

Таблица 2. Сравнение параметров сыворотки крови больных первой группы и здоровых пациентов

Таблица 3. Сравнение параметров сыворотки крови больных второй группы и здоровых пациентов

Параметры	γ (100 с), мН/м	γ_∞ , м $H/$ м	<i>E</i> (0.1 Гц), мН/м	E (0.01 Гц), мН/м	ф (0.1 Гц), град	ф (0.01 Гц), град
Больные	43.85 ± 0.3	39.3 ± 0.4	28.4 ± 2.0	14.0 ± 0.9	19.3 ± 0.7	28.1 ± 0.9
до операции	<i>p</i> < 0.001	p < 0.001			p = 0.037	<i>p</i> < 0.001
1 сутки после	44.4 ± 0.1	39.4 ± 0.4	26.7 ± 1.8	15.7 ± 0.9	18.0 ± 0.5	26.5 ± 0.9
операции	<i>p</i> < 0.001	p < 0.001			p < 0.001	<i>p</i> < 0.001
7 сутки после	44.5 ± 0.3	39.2 ± 0.4	26.55 ± 1.85	15.4 ± 1.0	18.5 ± 0.7	27.6 ± 1.0
операции	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001			p = 0.004	<i>p</i> < 0.001

Как следует из табл. 1, показатели для двух групп больных почти не различаются. Для сыворотки несколько различаются значения модуля при частотах 0.1 и 0.01 Гц и фазовый угла при частоте 0.01 Гц, а для плазмы имеет место различие фазового угла при частоте 0.01 Гц.

Следует отметить существенное различие в значениях динамического и равновесного поверхностных натяжений сыворотки и плазмы: в случае плазмы оно значительно выше. То есть, содержание ПАВ в плазме меньше, чем в сыворотке. В то же время для плазмы значительно выше модули вязкоупругости при исследованных частотах для обеих групп больных и фазовый угол при частоте 0.01 Гц для первой группы. Последнее свидетельствует о большом значении мнимой компоненты вязкоупругости, т.е. высокой поверхностной вязкости.

В табл. 2 показаны результаты тензиометрических и реологических исследований сыворотки крови здоровых людей и первой группы больных до операции и после операции. Представлены те же 6 параметров, что и в табл. 1. Если различия в их значениях для больных и здоровых статистически достоверны, то помимо среднего значения параметра и ошибки среднего указано значение коэффициента (p) по Стьюденту.

Как следует из табл. 2, почти все параметры сыворотки больных (кроме ф при частоте 0.1 Гц) достоверно отличаются от соответствующих по-казателей сыворотки здоровых людей.

В табл. 3 приведены аналогичные результаты для сыворотки второй группы больных. Видно,

что и для больных второй группы почти все параметры (кроме модуля вязкоупругости при частотах 0.1 и 0.01 Гц) достоверно отличаются от параметров для здоровых людей. Можно отметить очень сильное изменение у в случае больных первой и второй групп. Как динамическое (при 100 с), так и равновесное поверхностное натяжение сыворотки больных меньше, чем сыворотки здоровых, на 6-7 мН/м. Это говорит о существенном увеличении содержания ПАВ в крови больных. Причиной этого может быть значительный рост концентрации мочевины и креатинина при ЙБС, способных увеличить поверхностную активность альбумина и других белков. Кроме того, при ИБС изменяется состав липидов крови (повышается концентрация липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, холестерина), увеличивается концентрация иммуноглобулинов G, М и А, глюкозы. Повышается также содержание С-реактивного протеина, и нарушается баланс цитокинов. Все это может привести к росту содержания ПАВ в крови больных.

В качестве примера изменения биохимического состава крови и его влияния на поверхностное натяжение можно указать на пациентов, страдающих онкозаболеваниями [12]. В их крови были обнаружены повышенные концентрации γ -глобина, β 2-микроглобина, α 2-гликопротена, феррита, иммунных комплексов, T-глобулина, α -антитрипсина, жирных кислот, мукоидов и других компонентов. Возможно, содержание каких-то из указанных компонентов изменяется и при ИБС, что и приводит к понижению поверхностного натяжения крови.

Что касается реологических показателей, приведенных в табл. 2, можно отметить сильное увеличение модуля E при частоте 0.01 Γ ц при одновременном уменьшении фазового угла. Это свидетельствует об увеличении поверхностной упругости при практически неизменной поверхностной вязкости.

Установлено отсутствие влияния операции на последующие изменения параметров для больных первой и второй групп и их приближение к значениям для здоровых людей. Вероятно, 7 сут недостаточно для изменения состава сыворотки крови больных.

Исследования плазмы, аналогичные исследованиям сыворотки, показали, что в первой группе больных после операции происходит достоверное увеличение модуля вязкоупругости и фазового угла при частоте 0.01 Гц и приближение их значений к значениям для здоровых людей. Эти показатели у больных перед операцией были ниже, чем у здоровых. Например, фазовый угол в случае здоровых людей равен 40.2°, у больных до операции он был равен 35°, а после операции 39°. Для плазмы больных второй группы установлен достоверный рост после операции динамического поверхностного натяжения (при 100 с) и приближение его к поверхностному натяжению здоровых людей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом формы капли выполнены экспериментальные исследования поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости сыворотки и плазмы крови здоровых людей, а также больных ИБС до и после операции. Определены значения динамического и равновесного поверхностного натяжения, модуля вязкоупругости при частотах осцилляций 0.1 и 0.01 Гц и фазового угла при этих частотах. Полученные результаты свидетельствуют о достоверном различии некоторых из указанных параметров для больных до и после операции и для здоровых людей и, вероятно, могут способствовать улучшению диагностики и процедуры лечения ИБС и приобретенных клапанных пороков сердца.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что v них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Гринь В.К., Аникеева Т.В., Синяченко О.В.* Поражение сосудов при ишемической болезни сердца. Донецк: Изд. ИНВХ, 2011.
- Калашников В.Ю., Митрягина С.Н., Сыркин А.Л., Полтавская М.Г. // Терапевтический архив. 2008. Т. 80. № 4. С. 8.
- 3. Bravata D.M., Gienger A.L., McDonald K.M., Sundaram V., Perez M.V., Varghese R., Kapoor J.R., Ardehali R., Owens D.K., Hlatky M.A // Ann. Intern. Med. 2007. V. 147. P. 703.
- Shishehbor M.H., Venkatachalam S., Sun Z., Rajeswaran J., Kapadia S.R., Bajzer C., Gornik H.L., Gray B.H., Bartholomew J.R., Clair D.G., Sabik J.F., Blackstone E.H. // J. Am. Coll. Cardiol. 2013 V. 62. P. 1948.
- 5. Dormandy J.A. // Biomed. Eng. 1974. V. 9. P. 284.
- 6. *Визир В.А.*, *Березин А.Е.* // Укр. мед. часопис. 2008. Т. 68. № 6. С. 53.
- 7. Шляхто Е.В., Моисеева О.М., Лясникова Е.А., Виллевальде С.В., Емельянов И.В. // Кардиология. 2004. Т. 44. № 4. С. 20.
- 8. Krishnan A., Wilson A., Sturgeon J., Siedlecki C.A., Vogler E.A. // Biomaterials. 2005. V. 26. P. 3445.
- 9. *Kazakov V.N., Sinyachenko O.V., Fainerman V.B., Pison U., Miller R.* Dynamic Surface Tensiometry in Medicine. Amsterdam: Elsevier, 2000.
- Kazakov V.N., Knyazevich V.M., Sinyachenko O.V., Fainerman V.B., Miller R. // Interfacial Rheology / Ed. by Miller R., Liggieri L. Boca-Raton: CRC Press, 2009. P. 519.
- Kazakov V.N., Barkalova E.L., Levchenko L.A., Klimenko T.M., Fainerman V.B., Miller R. // Colloids Surf. A. 2011. V. 391. P. 190.
- 12. Fainerman V.B., Trukhin D.V., Zinkovych I.I., Miller R. // Adv. Colloid Interface Sci. 2018. V. 255. P. 34.
- 13. Zholob S.A., Makievski A.V., Miller R., Fainerman V.B. // Bubble and Drop Interfaces / Ed. by Miller R., Liggieri L. Boca-Raton: CRC Press, 2011. P. 39.
- 14. Zholob S.A., Makievski A.V., Miller R., Fainerman V.B. // Adv. Colloid Interface Sci. 2007. V. 134–135. P. 322.
- Lucassen J., Hansen R.S. // J. Colloid Interface Sci. 1967. V. 23. P. 319.
- Lucassen J., van den Tempel M. // Chem. Eng. Sci. 1972. V. 27. P. 1283.
- 17. *Joos P.* Dynamic Surface Phenomena. Boca-Raton: CRC Press, 1999.