

ИЗ ТЕКУЩЕЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Механизмы и модели дегидратационной самоорганизации биологических жидкостей

Ю.Ю. Тарасевич

Явление дегидратационной самоорганизации биологических жидкостей привлекло внимание исследователей немногим более десятилетия назад. При кажущейся простоте (наблюдать формирование структуры можно даже в домашних условиях) явление оказалось чрезвычайно сложным, включающим целый ряд взаимосвязанных процессов различной физической природы. Явление дегидратационной самоорганизации биологических жидкостей положено в основу метода медицинской диагностики, запатентованного в 40 странах мира, в то же самое время механизмы, лежащие в основе метода, остаются во многом непонятными. В предлагаемом обзоре делается попытка нарисовать целостную картину состояния проблемы в настоящее время: обозначить достоверно установленные факты и нерешенные проблемы, отсеять спекуляции, охарактеризовать имеющиеся теории и модели. Анализ литературных источников позволяет сделать заключение о том, что наблюдаемые при дегидратации биологических жидкостей явления характерны для коллоидных растворов вообще и могут быть описаны в рамках стандартных методов физики.

PACS numbers: 68.03.Fg, 82.70.-y, 87.19.Tt

Содержание

1. Введение (779).
 2. Процессы, наблюдаемые при дегидратации биологических жидкостей (780).
 3. Выпадение осадка вблизи периметра высыхающей капли (782).
 4. Влияние процессов диффузии (784).
 5. Конвекционные процессы при испарении капли (785).
 6. Влияние примеси соли на характер растрескивания высыхающего коллоидного раствора (785).
 7. Исследование раствора бычьего альбумина и поваренной соли (786).
 8. Формирование спиральных структур (788).
 9. Процессы образования кристаллических структур (788).
 10. Изменение магнитных свойств раствора протенина при высыхании (789).
 11. Изменение структур после электромагнитного воздействия (789).
 12. Заключение (789).
- Список литературы (790).

Природа проста и не роскошествует излишними причинами вещей.

Исаак Ньютон "Начала"

1. Введение

Явление дегидратационной самоорганизации биологических жидкостей привлекло внимание исследователей немногим более десятилетия назад. С одной стороны, утверждается, что приоритет в исследовании явления принадлежит Е.Г. Рапис (работы ведутся с 1976 г.; см. [1]), с другой стороны, В.Н. Шабалин и С.Н. Шатохина утверждают [2], что явление исследуется ими с 1986 г.

В настоящее время публикации по дегидратационной самоорганизации биологических жидкостей носят разрозненный характер и в основном принадлежат медикам. Цикл работ Рапис посвящен феноменологическому описанию отдельных процессов, обнаруженных при дегидратационной самоорганизации, например изменению магнитной чувствительности протенина. Работы Шабалина и Шатохиной в основном посвящены описанию структур, обнаруживаемых при тех или иных патологических процессах. Обращает на себя внимание отсутствие ссылок на работы Рапис в публикациях Шабалина и Шатохиной, и наоборот. Не всегда приводимое описание структур оказывается легким для понимания: "В конечной твердой фазе обнаружено образование полипленочного твердотельного материала, трехмерные пространственные диссипативные наноструктуры с нуклеацией, фрактальной геометрией с автокаталитическими и самокомплиментарными свойствами" [3, с. 104]. Имеющиеся работы различных групп авторов по исследованию процессов формирования структур при высыха-

Ю.Ю. Тарасевич. Астраханский государственный университет, Физико-математический институт, 414056 Астрахань, ул. Татищева 20а, Российская Федерация
Тел. (8512) 549-097. Факс (8512) 251-718
E-mail: tarasevich@astranet.ru

Статья поступила 11 октября 2003 г.,
после доработки 22 декабря 2003 г.

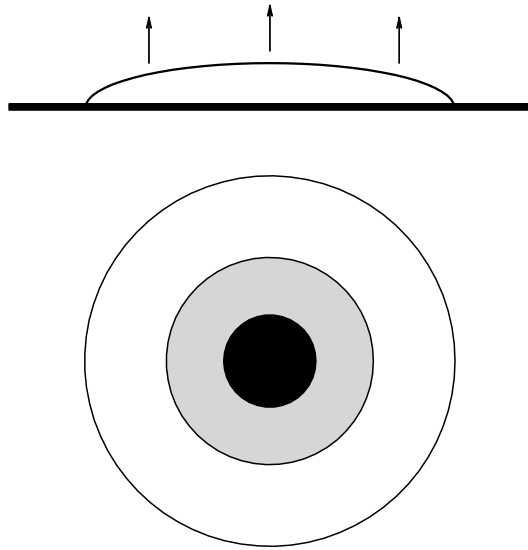


Рис. 1. Схематическое изображение капли биологической жидкости на плоскости: в верхней части рисунка — сечение по диаметру, в нижней части — вид сверху. Белым цветом показана область, в которой при высыхании капли накапливается преимущественно белок; черным — область, в которой накапливается преимущественно соль; серым — переходная зона (по данным работы [2]).

нии капли коллоидного раствора до настоящего времени не связывались со сходными процессами в биологических жидкостях.

Для наблюдения явления обычно используют следующую методику, называемую в литературе *методом клиновидной дегидратации* [4]: на обезжиренное предметное стекло, расположенное строго горизонтально, дозатором наносится капля биологической жидкости (сыворотки крови, слюны, тканевой или спинно-мозговой жидкости и т.п.). Объем капли составляет 10–20 мкл. Диаметр капли на предметном стекле — 5–7 мм. Средняя толщина — около 1 мм. Угол наклона поверхности капли 25–30° [4]. При температуре 20–25 °С и относительной влажности воздуха 65–70 % образец высушивается. Процесс сушки продолжается 18–24 ч. Высушенная капля биологической жидкости называется *пленкой* [1] или *фацией*¹ [4] и имеет сложную структуру (рис. 1, 2). В соответствии с данными работ [5, 6] центральную зону следует называть *зоной кристаллических структур*, периферийную — *аморфной*. Переходная зона выражена только при использовании в качестве биологической жидкости сыворотки крови, при использовании иных биологических жидкостей (например, спинномозговой жидкости) переходная зона практически отсутствует. Отношение ширины белковой зоны к диаметру всего образца используется для определения содержания белка в биологической жидкости [2, с. 239–241]. Внешний вид фации используется для диагностики широкого круга заболеваний [2]. В частности, для здорового

¹ *Фации* — пласты или свиты пластов осадочных горных пород, характеризующихся определенным составом и одними и теми же органическими остатками (например, песчаные, известковые, коралловые фации) [7]. Широкое использование терминологии, заимствованной из других предметных областей, характерно для работ В.Н. Шабалина и С.Н. Шатохиной. Используемая терминология во многих случаях представляется спорной.

человека характерно радиальное регулярное растрескивание образца сыворотки крови, а для больного — хаотическое растрескивание (см. рис. 2²). Авторы метода занимаются его активной пропагандой и популяризацией, а в качестве научного обоснования предлагают следующий закон: "Все виды взаимодействия между материальными объектами представляют собой встречные аутоволновые потоки в электромагнитном поле, создаваемые аутоколебательными движениями этих объектов" [2, с. 45].

В настоящее время исследования проблемы находятся на стадии феноменологического описания явления. Накоплен колоссальный экспериментальный материал (только Рапис было исследовано 8 000 образцов и более 10 000 — Шабалиным и Шатохиной). Установлено, что структурообразование биожидкости при дегидратации в открытом объеме на твердой подложке имеет четкие закономерности (явление дегидратационной самоорганизации). Выявлены достаточно четкие зависимости типа "вид наблюдаемых структур — патологический процесс". В литературе приводятся данные по изменению внешнего вида пленки высушенной капли сыворотки крови у больных с карциномой, вирусным гепатитом В, болезнью Вальденстрема, парапротеинемическим гемобластозом, ожоговой болезнью, туберкулезом, лепрой, женщин после нормальных и преждевременных родов [2, 8, 9].

Несмотря на применение метода в практической медицинской диагностике, теоретического описания процесса дегидратационной самоорганизации в биологических жидкостях нет. Попытки В.Н. Шабалина и С.Н. Шатохиной дать теоретическое обоснование метода едва ли могут быть признаны удовлетворительными: "В соответствии с данными современной физики можно утверждать, что аутоволны биологических структур формируются аутоволнами их элементов, ритмы которых, в результате кооперативного взаимодействия, претерпевают калибровочную синхронизацию и определяют аутоволновые характеристики целостного объекта" [2, с. 36].

Биофизические, биохимические и биологические процессы, протекающие при дегидратации биологических жидкостей, во многом остаются невыясненными.

В то же самое время анализ литературных источников позволяет сделать заключение о том, что наблюдаемые при дегидратации биологических жидкостей явления характерны для коллоидных растворов вообще, отдельные процессы и эффекты хорошо изучены, для их описания предложен ряд эффективных моделей.

В настоящем обзоре мы попытаемся собрать воедино разрозненную информацию и представить целостную картину современного состояния проблемы.

2. Процессы, наблюдаемые при дегидратации биологических жидкостей

В данном разделе приводятся обобщенные данные из работ [2, 4, 10, 11].

При дегидратации биологических жидкостей наблюдаются следующие процессы.

² Рисунки 2 и 3 были любезно предоставлены А.К. Аюповой (ГУ НИИ по изучению лепры).

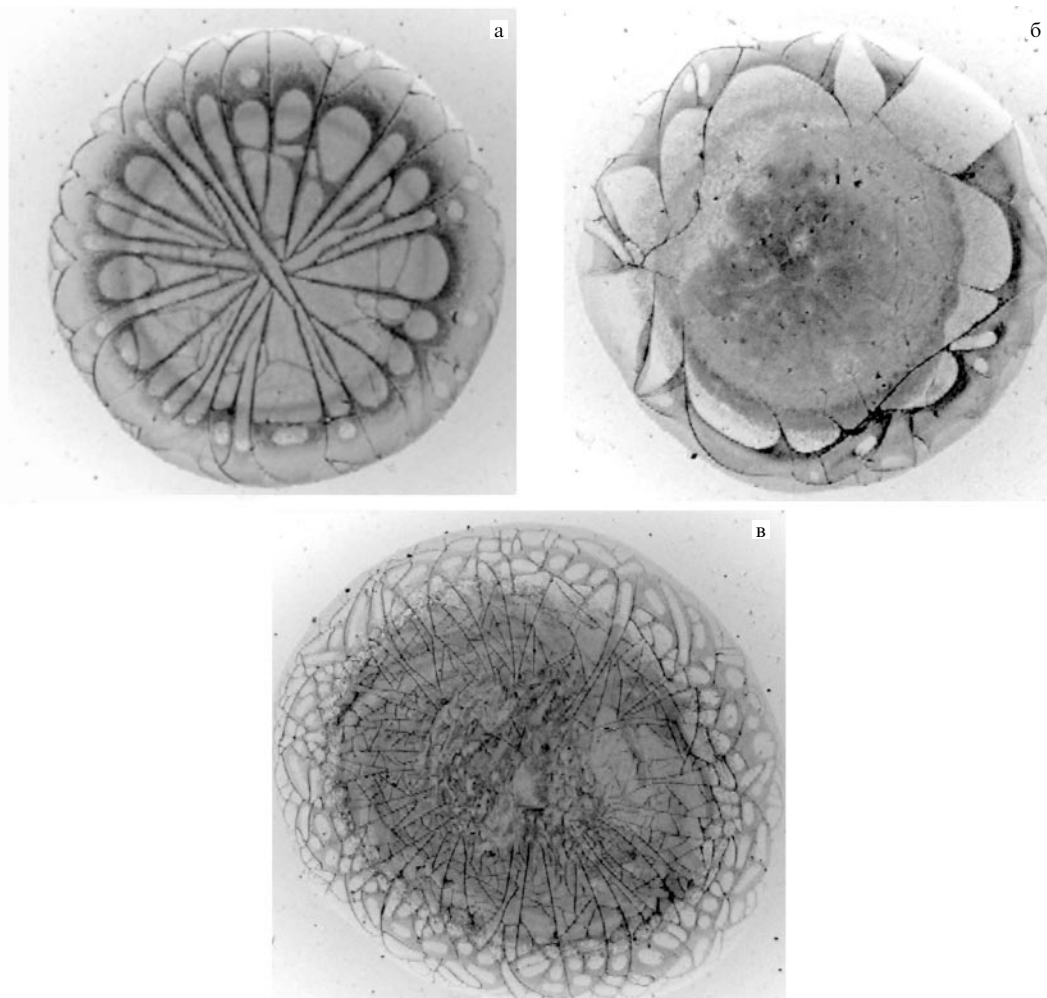


Рис. 2. (а) Образец высушенной капли сыворотки крови практически здорового человека. (б, в) Образцы высушенных капель сыворотки крови людей с хроническими заболеваниями.

1. Направленное движение частиц веществ. В работе [2] указывается на радиальное от центра движение частиц. Такое движение характерно для высыхающих капель растворов, в том числе коллоидных, и подробно исследовано в [12–14]. Основные итоги этих исследований представлены в разделе 4. Кроме того, указывается на наличие вращения всей массы воды в капле в виде тора и в редких случаях, связанных с тяжелой патологией, наблюдается вращение всей массы раствора против часовой стрелки. Такое вращение, вероятно, связано с развитием неустойчивости Марангони (см. раздел 5).

2. Высыхание капли начинается с периферии. При этом наблюдается образование концентрических кольцевых структур. В работе [10] появление таких структур связывают либо с точками стагнации, либо с концентрационными стоячими автоволнами. Сходные структуры наблюдались в разбавленных коллоидных растворах неорганической природы [14]. В работе [2] отмечается, что перемещение границы твердой фазы к центру происходит скачками с интервалами 1–2 с на расстояние 10–20 мкм.

3. Образовавшаяся на периферии капли кольцеобразная пленка высохшего белка начинает растрескиваться по направлению к центру. При использовании в качестве образца сыворотки крови здорового человека растрескивание носит регулярный характер: трещины распола-

гаются на приблизительно равном расстоянии и образуют "ромашку" (рис. 2а). При использовании в качестве образца сыворотки крови больного человека растрескивание носит хаотический характер. В работе [15] было подробно исследовано влияние ионной силы³ раствора на характер узора трещин, образующихся при высыхании капли коллоидного раствора, и было показано, что рисунок трещин определяется соотношением между временем высыхания капли и временем гелеобразования. Основные результаты будут представлены в разделе 6.

4. Формирование ячеистой структуры в секторах. При дальнейшем высыхании пленки сектора начинают растрескиваться, формируя ячеистую структуру, по терминологии [3, 10], или *отдельности* — по терминологии [2].

5. В секторах начинают формироваться ядра, или *конкреции*⁴ [2]. Утверждение о том, что эти ядра образованы солями [2, 4] не подтверждаются эксперимен-

³ Ионная сила раствора определяется как $I = (1/2) \sum_i C_i Z_i^2$, где C_i — концентрация i -го иона, а Z_i — его валентность.

⁴ "Конкреции [лат. *concretio* — стяжение, сгущение] — минеральные образования в осадочных горных породах разнообразной, чаще более или менее округлой формы, представляющие собой скопления однородных или различных минералов, отличающихся от вмещающей породы; образуются благодаря стягиванию рассеянных в породе веществ и накоплению их вокруг некоторых центров" [7].

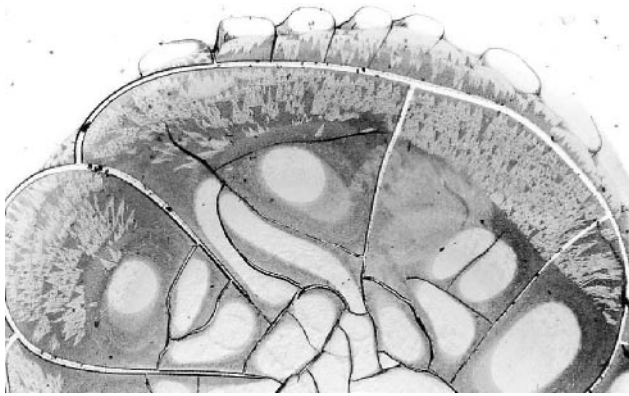


Рис. 3. Языки Арнольда в образце сыворотки крови человека.

тами. Вокруг ядер могут сформироваться спиральные трещины. Модель формирования спиральных трещин предложена в работе [10] и кратко излагается в разделе 8.

6. При использовании в качестве исследуемых образцов сыворотки крови больных можно наблюдать дополнительные структуры в виде бляшек, морщин, ковров Серпиньского и языков Арнольда⁵ [2, 4] (рис. 3). В работе [9] отмечено наличие в образцах, полученных из сыворотки крови больных, кристаллических структур, напоминающих по форме иммуноглобулин М (IgM) и превышающих его в 1000 раз.

7. В центральной части образца могут сформироваться кристаллические структуры.

8. При использовании в качестве образца водного раствора протеина через несколько дней, недель и месяцев в поверхностном слое образца образуются нитевидные структуры, названные в [11] *филаментами*⁶.

Таким образом, при высыхании капли биологической жидкости протекают разнообразные процессы и формируются различные структуры. Результаты более детального исследования механизмов отдельных процессов и предложенные для их описания модели приводятся в следующих разделах.

3. Выпадение осадка вблизи периметра высыхающей капли

Характерной особенностью высыхания на твердой поверхности капли коллоидного раствора или раствора с примесями является *пиннинг* границы раздела фаз: при высыхании площадь контакта капли с твердым основанием не меняется, граница раздела фаз остается неподвижной. Силы, удерживающие границу раздела фаз, могут возникать из-за шероховатостей поверхности или ее химической неоднородности. В отличие от испарения капли чистой воды на гладком основании, когда неизменным остается краевой угол, капля суспензии испаряется при неизменной площади контакта с поверхностью. В начале процесса испарения частицы из суспензии оседают на подложку и блокируют движение

границы раздела фаз. В результате при испарении краевой угол меняется, а форма капли испытывает сильные искажения.

В работе [14] вводится понятие *self-pinning* — пиннинг, обусловленный свойствами самой капли жидкости, а не свойствами основания. Для того чтобы исключить пиннинг, обусловленный неровностями твердого основания, в качестве подложки была использована свежесточенная по особой методике слюда, что обеспечивало шероховатость поверхности, по порядку величины равную размерам атома. Если на поверхность слюды помещалась капля чистой воды, то в процессе испарения ее диаметр уменьшался. В случае коллоидного раствора полистирола (с объемной долей полистирола всего лишь 2 %) диаметр капли при высыхании не менялся.

В случае обычной поверхности граница раздела фаз может временно закрепиться на случайных неоднородностях поверхности, что является отправной точкой для образования осадка при испарении капли. Выпадающие в осадок частицы создают дополнительный энергетический барьер, препятствующий перемещению границы раздела, граница раздела окончательно закрепляется.

В работах [12–14] был подробно исследован эффект выпадения осадка вблизи периметра высыхающей капли. На основании большого числа экспериментов с различными веществами, растворителями и подложками был сделан вывод о том, что эффект в широких пределах не зависит от условий эксперимента. Кольцеобразный осадок наблюдался при использовании разнообразных подложек: стекла, металла, шероховатого тефлона, свежесточенной слюды, керамики и силикона. Кольца наблюдались как в больших каплях (15 см), так и в малых (1 мм). В качестве растворителей использовалась вода, ацетон, метанол, толуол и этанол. Кольцеобразный осадок наблюдался в случае растворов молекулярных размеров (сахар и красители) и коллоидных растворов (микросферы полистирола размером до 10 мкм). Объемная доля растворенного вещества в растворителе менялась от 10^{-6} до 10^{-1} .

Было показано, что эффекты диффузии, гравитация, электростатические поля и поверхностное натяжение не оказывают заметного влияния на эффект. При использовании коллоидных растворов с размерами микрочастиц от 1 до 10 мкм было зафиксировано направленное движение частиц по радиусу от центра капли. При локальном нагревании капли в ней возникало круговое движение жидкости, но выпадение осадка в виде кольца сохранялось.

Был сделан вывод о том, что выпадение осадка в виде кольца определяется двумя эффектами: эффектом пиннинга (прилипания) края капли и испарением. При использовании в качестве подложки гладкого тефлона диаметр капли при испарении уменьшался, и осадок выпадал равномерно, а не в виде кольца. При ограничении испарения капли также наблюдалось более равномерное выпадение осадка. Для ограничения испарения капля помещалась под крышку с небольшим отверстием в центре. Крышка препятствовала испарению капли по краям.

В основе теории образования кольцеобразного осадка при испарении капли в работе [13] лежит идея о том, что в случае пиннинга в капле возникает поток жидкости, направленный по радиусу к краю капли (рис. 4).

⁵ Языки Арнольда — области синхронизации отображения окружности (см., например, [16]). Вероятно, данный термин используется из-за некоторого внешнего сходства наблюдаемых структур с областями синхронизации.

⁶ Филаментами в биологии принято называть нитевидные белковые образования.

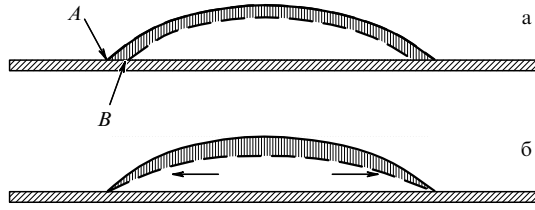


Рис. 4. Схематическое изображение причины возникновения горизонтального течения. (а) Если линия раздела фаз подвижна, то равномерное испарение приводит к перемещению границы капли и воздуха из положения, отмеченного сплошной линией, в положение, отмеченное штриховой линией. Заштрихованный слой капли испаряется. Граница раздела фаз перемещается из точки А в точку В. (б) Реальное смещение поверхности капли в случае неподвижной линии раздела фаз. Перемещению линии раздела фаз из точки А в точку В препятствует горизонтальное течение, направленное из центра капли к ее краям.

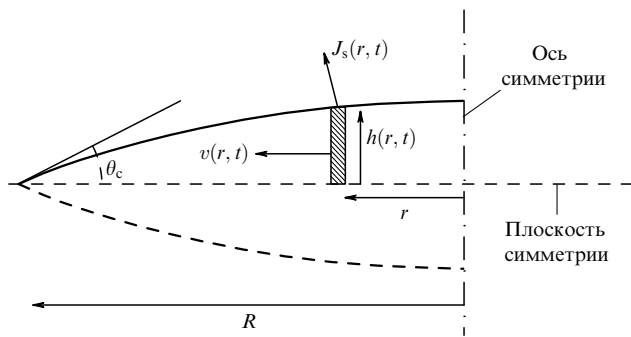


Рис. 5. Иллюстрация закона сохранения массы жидкости (к формуле (1)).

Из закона сохранения массы жидкости следует, что

$$\rho \frac{\partial h}{\partial t} = -\rho \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (rhv) - J_s(r, t) \sqrt{1 + \left(\frac{\partial h}{\partial r}\right)^2}, \quad (1)$$

где t — время, ρ — плотность жидкости, v — усредненная по высоте радиальная скорость потока жидкости, h — положение границы жидкость–воздух, J_s — масса воды, испаряющаяся с единицы поверхности капли в единицу времени (рис. 5). Слагаемое $\partial h/\partial r$ почти всегда пренебрежимо мало.

Скорость потока можно выразить из (1), переписав уравнение в интегральной форме:

$$v(r, t) = -\frac{1}{\rho r h} \int_0^r r \left(J_s(r, t) \sqrt{1 + \left(\frac{\partial h}{\partial r}\right)^2} + \rho \frac{\partial h}{\partial t} \right) dr. \quad (2)$$

Для вычисления v необходимо определить h и J_s . Профиль капли $h(r, t)$ определяется уравнениями Навье–Стокса, однако можно предположить, что капля представляет собой сферический сегмент. Это предположение физически соответствует капле малого радиуса, когда силы поверхностного натяжения, стремящиеся придать капле сферическую форму, много больше гравитационных сил, стремящихся расплющить каплю (число Бонда много меньше единицы:

$$Bo = \frac{g(\rho - \rho_f)d^2}{\sigma} \ll 1,$$

где g — ускорение свободного падения, ρ — плотность вещества капли, ρ_f — плотность среды, в которой находится капля, σ — коэффициент поверхностного натяжения, d — диаметр капли).

Проведенные эксперименты по измерению профиля капли в процессе испарения подтвердили, что капля имеет форму сферического сегмента. Кроме того, испарение должно происходить достаточно медленно, чтобы динамический вклад в давление так же, как и рассеяние энергии из-за вязкости, были пренебрежимо малы. Таким образом, рассматривается гидростатический предел, и в уравнении Навье–Стокса сохраняется только слагаемое $\nabla p = 0$:

$$h(r, t) = \sqrt{\left(\frac{h(0, t)^2 + R^2}{2h(0, t)}\right)^2 - r^2} - \frac{R^2 - h(0, t)^2}{2h(0, t)}, \quad (3)$$

где $h(0, t)$ — высота капли в центре.

Вид функции J_s определяется характером процесса испарения. Различают два режима. В первом случае скорость испарения определяется скоростью переноса через границу раздела жидкость–газ (в этом случае поток J_s постоянен), во втором случае — диффузионной релаксацией слоя насыщенного пара над каплей (в этом случае J_s возрастает к краям капли).

В том случае, когда ограничивающим фактором является диффузия пара, предполагается, что испарение капли быстро переходит в стационарное состояние, т.е. уравнение диффузии переходит в уравнения Лапласа

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\Delta u \approx 0, \quad (4)$$

где u — масса пара в единице объема воздуха, D — коэффициент диффузии пара в воздухе. Данное предположение справедливо для времен, больших, чем D/R^2 (т.е. для капли воды радиуса 1 мм эта величина равна 0,04 с).

Граничные условия следующие:

- 1) вблизи поверхности капли пар насыщенный ($u = u_s$);
- 2) поток, направленный перпендикулярно к поверхности подложки, равен нулю, так как подложка непроницаема для пара;
- 3) вдали от капли концентрация u стремится к величине u_∞ .

Рассматриваемая задача эквивалентна задаче о заряженном проводнике, если рассматривать u как электростатический потенциал, а J как напряженность электрического поля.

Вблизи границы раздела фаз

$$J_s(r, t) \sim (R - r)^{-\lambda}, \quad (5)$$

где $\lambda = (\pi - 2\theta_c)/(2\pi - 2\theta_c)$ и θ_c — краевой угол.

Зная $J_s(r, t)$, можно определить зависимость $h(0, t)$. Изменение массы капли должно в точности равняться скорости испарения:

$$\begin{aligned} \frac{dM}{dt} &= \rho \frac{d}{dt} \int_0^R 2\pi r' h(r', t) dr' = \\ &= \int_0^R 2\pi r' J_s(r', t) \sqrt{1 + \left(\frac{\partial}{\partial r'} h(r', t)\right)^2} dr'. \end{aligned} \quad (6)$$

$J_s(r, t)$ имеет нетривиальную зависимость от времени, поскольку эта величина зависит от краевого угла, который меняется в процессе испарения капли.

Определив скорость течения внутри капли, можно вычислить величину кольца из осадка:

$$m_R(t(r_0)) = 2\pi c_0 \int_{r_0}^R r' h(r', t=0) dr', \quad (7)$$

где c_0 — концентрация раствора и $t(r_0)$ — время, необходимое для перемещения от $r = r_0$ при $t = 0$ до $r = R$. Эта величина может быть определена интегрированием $dr/dt = v(r)$ при начальных условиях $r(0) = r_0$. Поскольку предполагается скорость, усредненная по высоте, предполагается, что вертикальное разделение раствора отсутствует. Тогда закон сохранения для раствора имеет вид

$$\frac{\partial}{\partial t}(ch) + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r}(rchv) = 0, \quad (8)$$

где c предполагается не зависящей от z и пренебрегают эффектами диффузии. Кроме того, масса кольца может быть определена как разность между массой капли в начальный момент времени и массой раствора в данный момент времени.

Некоторые важные качественные результаты в рамках данной теории были получены аналитически.

Авторы работы [13] указывают факторы, которые могут оказаться существенными в ряде случаев.

1. Неоднородное распределение растворенного вещества по высоте капли. В случае частиц большого размера эффект седиментации может оказаться существенным. В случае раствора, состоящего из смеси веществ с частицами разного размера, вполне возможна стратификация раствора.

2. Эффекты вязкости могут приводить к искажению формы капли, особенно вблизи края, где скорость горизонтального течения расходится, и соответствующее слагаемое в уравнении Навье–Стокса может доминировать. Для вязких жидкостей, какими, например, являются биологические жидкости, искажение формы капли может простираться на значительные расстояния от края.

3. Для концентрированных растворов может оказаться существенной зависимость вязкости раствора от концентрации.

4. В случае частиц малого радиуса эффекты диффузии могут оказаться соизмеримыми с эффектом горизонтального течения.

Последнее замечание представляет особый интерес, поскольку реальные биологические жидкости состоят как из крупных молекул (белки), так и мелких (соли).

Следует заметить, что существует иная интерпретация причины возникновения горизонтального течения. Эта интерпретация принадлежит Шабалину и Шатохиной: "В связи с тем, что мощность осмотических сил на два порядка выше онкотических, соли и надмолекулярные комплексы с большим содержанием солей начинают перемещаться к центру капли — в сторону меньшей концентрации растворенных веществ. Молекулы и надмолекулярные структуры с низкой осмотической активностью имеют противоположные направления, они уходят на край капли. В борьбе за оставшуюся воду соли "выдавливают" органические вещества на перифе-

рическую зону капли. Разница в осмотической активности настолько велика, что соли уплотняют органические компоненты БЖ и формируют по периферии высыхающей капли возвышение в виде валика" [4, с. 46]⁷. Представляется, что гипотеза о борьбе осмотических и онкотических сил является излишней; явление вполне может быть объяснено в рамках подхода, изложенного в данном разделе. Кроме того, дополнительную информацию о формировании профиля высыхающей капли коллоидного раствора можно найти в разделе 6.

4. Влияние процессов диффузии

Исследованию процессов диффузии посвящена работа [17], в которой теоретически показано, что диффузионные процессы способствуют более равномерному распределению соли по радиусу капли и почти не влияют на распределение концентрации белка. В работе рассматривается начальная стадия испарения капли, когда поток пара с поверхности капли можно считать однородным, т.е. процесс испарения определяется скоростью переноса вещества через границу жидкость–пар, а не скоростью диффузии пара, как в случае установившегося режима испарения. Кроме того, используется упрощенная геометрия задачи: поверхность капли полагается плоской и наклоненной. Уравнение верхней грани клина имеет вид

$$y = h_0 - kr - vt;$$

здесь h_0 — максимальная толщина капли, α — угол наклона ($\tan \alpha = k$), v — скорость смещения свободной поверхности, вызванного испарением.

Коэффициенты диффузии альбумина и соли полагаются не зависящими от концентрации веществ.

В этом подходе пространственное изменение концентрации растворенных веществ определяется как испарением растворителя, так и диффузией. Относительную значимость этих эффектов можно оценить с помощью безразмерного коэффициента

$$d = k^2 \frac{D}{h_0^2} \frac{h_0}{v} = k^2 \frac{\tau_{\text{shift}}}{\tau_{\text{diff}}}.$$

Здесь D — коэффициент диффузии, τ_{shift} — характерное время смещения верхней поверхности клина, τ_{diff} — время релаксации (время, в течение которого концентрация вещества меняется в e раз за счет процессов диффузии). Таким образом, коэффициент d определяет, какие из процессов — процессы диффузии или процессы изменения концентрации из-за испарения — преобладают в данном случае.

Оценка параметра d дает для белка величину порядка 0,01, для соли — величину 1. Таким образом, диффузионные процессы не оказывают существенного влияния на динамику концентрации белка.

Расчеты подтверждают сделанную выше оценку, что в процессе клиновидной дегидратации диффузия не играет определяющей роли в изменении концентрации белка. В то же самое время диффузия в существенной

⁷ В медицинской литературе принято различать осмотическое давление, создаваемое растворенными солями, и осмотическое давление, создаваемое растворенными белками. Последнее называют онкотическим давлением.

степени сглаживают эффект нарастания концентрации соли к краям капли.

Предложенная модель позволяет объяснить пространственное перераспределение компонентов биологических жидкостей в процессе клиновидной дегидратации. В отсутствие диффузии относительная концентрация соли и белка в различных точках пространства осталась бы постоянной при том, что абсолютная концентрация веществ увеличивается к краям капли. Принципиальная возможность учета эффектов кросс-диффузии и зависимости коэффициентов диффузии от концентрации не была реализована из-за отсутствия экспериментальных данных. Однако неучтенные эффекты могут быть оценены на качественном уровне. Уменьшение коэффициента диффузии белка с ростом его концентрации приведет к уменьшению эффекта диффузионного выравнивания концентрации. Пространственное распределение концентрации белка будет еще ближе к тому, которое получается только с учетом испарения жидкости. Увеличение коэффициента диффузии соли с ростом концентрации приведет к ускорению выравнивания концентрации. Таким образом, учет зависимостей коэффициентов диффузии от концентрации только усиливает эффект, полученный в результате расчета.

Представляется, что влияние диффузионных процессов на распределение растворенных веществ при учете радиального течения будет иметь сходный характер: пространственное распределение белка будет определяться в первую очередь радиальным потоком жидкости, в то время как распределение соли будет почти равномерным.

Исследование влияния концентрации и ионной силы раствора на коэффициент диффузии альбумина было проведено в работе [18]. Эксперименты показали, что коэффициент диффузии альбумина в широких пределах концентраций остается почти постоянным. В то же самое время увеличение ионной силы раствора приводит к существенному уменьшению коэффициента диффузии. Авторы связывают такое уменьшение коэффициента диффузии с конформационными переходами протеина и, возможно, с агрегацией молекул. Следует отметить, что именно последний эффект представляется особенно значимым в случае дегидратационной самоорганизации биологических жидкостей.

5. Конвекционные процессы при испарении капли

В работе [13] предлагается возможный механизм возникновения радиального течения, направленного к центру капли. Такое течение связывается с возникновением неустойчивости Марангони — неустойчивости, вызванной зависимостью коэффициента поверхностного натяжения от координаты. Критерием возникновения неустойчивости является число Марангони

$$Ma = \frac{\Delta\sigma R}{\rho\nu\alpha}, \quad (9)$$

где σ — коэффициент поверхностного натяжения; $\Delta\sigma$ — изменение коэффициента поверхностного натяжения вдоль поверхности; ρ — плотность; ν — кинематический коэффициент вязкости; α — коэффициент температуропроводности; R — радиус капли (характерный размер, на

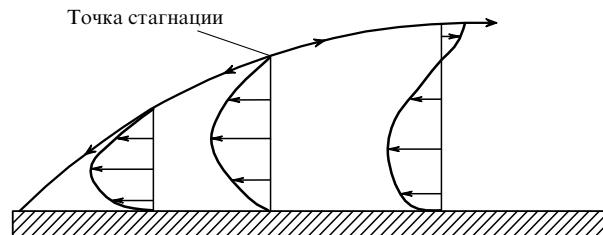


Рис. 6. Возникновение течения, вызванного разностью коэффициента поверхностного натяжения.

котором возникает разность коэффициента поверхностного натяжения).

Обычно возникновение неустойчивости Марангони связывают с температурной зависимостью коэффициента поверхностного натяжения. Поскольку температура верхней части капли больше, чем нижней, коэффициент поверхностного натяжения меняется от точки к точке (рис. 6). Однако в случае капли биологической жидкости представляется, что более значимым эффектом может являться зависимость величины коэффициента поверхностного натяжения от концентрации растворенных веществ.

6. Влияние примеси соли на характер растрескивания высыхающего коллоидного раствора

В работе [15] было проанализировано влияние физико-химических свойств на образование узора трещин при испарении капли коллоидной суспензии на плоской подложке. В зависимости от содержания соли в суспензии наблюдаются разные типы узора трещин: при малых концентрациях соли образуются равномерно расположенные радиальные трещины, идущие от края капли к ее центру; при среднем содержании соли трещины расположены хаотично; при большом содержании соли образуется одна круговая трещина. Эти свойства связаны с изменением формы капли при ее испарении, которая в свою очередь зависит от содержания соли в суспензии. При среднем содержании соли возникают сильные возмущения формы капли, которые могут быть интерпретированы как изгибная неустойчивость.

Эксперименты проводились с водным золем оксида кремния. Радиус частиц составлял 15 ± 2 нм. Объем капли — 5 мм^3 . (Заметим, что размер частиц золь соизмерим с размером глобул альбумина; объем жидкости в 3 раза меньше того, который используется в медицинской практике и в работе [17].) В качестве подложки использовалось тщательно очищенное предметное стекло микроскопа. Было выявлено, что характер трещин связан с конкуренцией между гелеобразованием и испарением капли. Получена связь между характерными временами этих процессов и узором трещин.

В отсутствие испарения стабильность водных коллоидных суспензий определяется взаимодействием коллоидных частиц, т.е. конкуренцией между ван-дер-ваальсовым притяжением и электростатическим отталкиванием. При увеличении содержания соли в коллоидном растворе происходит экранировка электростатического взаимодействия, и в зависимости от доли объема, занимаемого коллоидными частицами, происходит гелеобразование или выпадение хлопьев.

В проводимых экспериментах объемная доля частиц составляла 0,2; таким образом, добавка соли всегда приводила к гелеобразованию. Ионная сила раствора⁸ I менялась в пределах от 0,04 до 0,6 моль л⁻¹. Контактный угол не зависит от ионной силы I : $\theta \approx 40^\circ$. Проведенные реологические измерения показали, что переход золь – гель в данном случае хорошо описывается стандартной перколяционной моделью. Было показано, что время гелеобразования t_g существенно зависит от ионной силы раствора: для $I \leq 0,2$ моль л⁻¹ t_g превышает день, в то время как для $I \geq 0,4$ моль л⁻¹ $t_g < 100$ с.

Таким образом, меняя ионную силу раствора, можно варьировать время гелеобразования в широких пределах. Для количественных характеристик удобно использовать характерное время испарения

$$t_d = \frac{R_0}{\omega},$$

где R_0 — радиус основания капли, $\omega = -S^{-1} dV/dt$ — средний поток воды, испаряющийся с единицы площади капли в единицу времени. Эксперименты показали, что последняя величина не зависит от времени и ионной силы, пока выполняется условие $\Delta V/V \leq 30\%$.

Когда растворитель испаряется, концентрация ионов и частиц золя увеличивается, тем самым время гелеобразования в данной точке меняется. Авторы работы полагают, что локальная ионная сила раствора и объемная доля коллоидных частиц никогда не могут быть меньше своих начальных значений. Таким образом, t_g представляет верхнюю границу времени гелеобразования суспензии при высыхании.

Как уже отмечалось (раздел 3), высыхание капли геля происходит с постоянной площадью контакта, в отличие от высыхания капли чистой жидкости, которое происходит при постоянном краевом угле. Неоднородное распределение в капле коллоидных частиц и разница в ионной силе раствора приводят к изменению механических свойств, что вызывает отклонение формы капли от сферического сегмента.

В случае малой ионной силы ($I \geq 0,18$ моль л⁻¹) время гелеобразования больше времени испарения ($t_g/t_d > 100$). Частицы и ионы накапливаются вблизи границы раздела фаз; по краям капли образуется слой геля, в то время как центральная часть капли остается жидкой. По мере испарения растворителя центральная часть капли уменьшается. Кольцо геля по краям капли стремится сжаться, возникают сильные механические напряжения. Напряжения в основном ортогональны, поскольку гель прочно прикреплен к подложке. В момент времени t_c напряжения становятся настолько сильными, что возникает первая трещина, идущая от линии раздела фаз. В течение следующих 60 с по краю капли формируется узор регулярно расположенных трещин.

Время гелеобразования и время испарения при промежуточной ионной силе $0,18 \leq I \leq 0,4$ моль л⁻¹ — величины приблизительно одного порядка. Отношение t_g/t_d меняется в пределах от 0,1 до 10. Начальная эволюция капли соответствует описанной выше: вначале образуется кольцо геля по краям капли, в то время как центральная часть остается жидкой. В момент

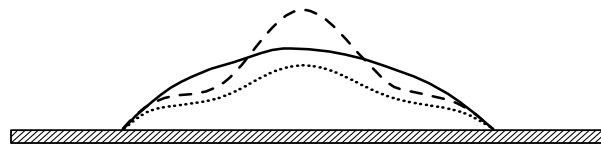


Рис. 7. Схематичное изображение динамики профиля капли при возникновении продольной неустойчивости. Сплошная, штриховая и пунктирная линии изображают последовательность изменения профиля капли.

времени t_b форма капли претерпевает изменение: гелевое кольцо прекращает расширяться и возникают сильные искажения центральной части капли. В частности, высота центральной части капли перестает уменьшаться, затем начинает увеличиваться, после чего уменьшается вновь (рис. 7). Поверхность капли в центральной части представляет собой гелевую пленку, в то время как внутренняя часть капли остается жидкой. Наблюдаемое явление авторы связывают с продольной неустойчивостью (buckling instability). Гелевая пленка на поверхности капли достаточно пористая и не препятствует испарению растворителя. В результате этого объем жидкости, заключенной под поверхностью, уменьшается, площадь же самой пленки остается постоянной.

Искажение формы капли при испарении характерно не только для раствора альбумина, но и, например, для раствора полисахарида декстрана [19, 20]. В последнем случае дополнительно возникает вторичная неустойчивость, и капля принимает форму сот. Авторы работы [19] объясняют возникновение продольной неустойчивости тем, что форма "мексиканской шляпы" энергетически более выгодна, чем форма сферического сегмента.

При промежуточных значениях ионной силы формируется хаотичный узор трещин. Первая трещина начинается от края капли, проходит через ее край и, немного не дойдя до противоположного края, возвращается назад, образуя петлю. Примерно через 60 с начинают образовываться новые трещины, формируя хаотичный узор.

При больших значениях ионной силы ($I > 0,4$ моль л⁻¹) время гелеобразования меньше времени испарения ($t_g/t_d < 10^{-2}$). Вся капля быстро переходит в гель. Возникают небольшие возмущения формы капли (слабая продольная неустойчивость). Первая трещина начинается вблизи границы фаз и идет вдоль края капли, образуется круговая трещина. В случае очень большой ионной силы через несколько минут дополнительно формируются вторичные радиальные трещины.

Таким образом, формирование радиального или хаотического узора трещин характерно для высыхающей капли коллоидного раствора. Характер растрескивания не связан с биологическим происхождением раствора, а определяется только соотношением между временем гелеобразования раствора и скоростью его испарения.

7. Исследование раствора бычьего альбумина и поваренной соли

В цикле работ [5, 17, 18, 21, 22] было проведено исследование водного раствора бычьего сывороточного альбумина (БСА) и поваренной соли.

⁸ Заметим, что ионная сила сыворотки крови составляет приблизительно 0,15 моль л⁻¹.

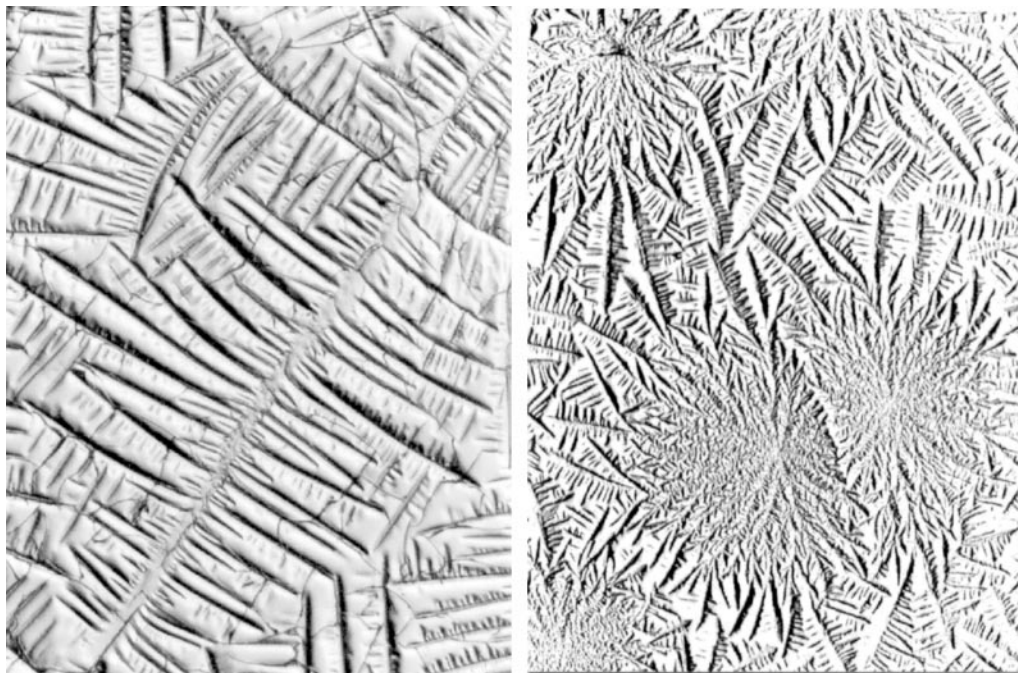


Рис. 8. Дендрит в образце водного раствора 0,9 % NaCl и 8 % альбумина (слева), 0,9 % NaCl и 11 % альбумина (справа). Обе фотографии получены при одинаковом увеличении; размер области — около 1 мм.

В работе [5] методами атомной сильной спектроскопии исследован дендритный рост кристаллов в тонком слое геля из раствора БСА и хлорида натрия. Кристаллы растут в виде дендритов с перпендикулярными ветвями. Характерный размер кристаллов составляет несколько сот микронов. Вторичные ветви наблюдаются только вдоль одной грани на равном интервале около 30 мкм. Управление вторичным ростом достигается формированием треугольных кристаллитов вдоль противоположной грани и закупоркой краев. Не наблюдалось видимого разделения на фазы между БСА и NaCl в объеме, однако предположительно треугольные кристаллиты являются кристаллами NaCl и, таким образом, наблюдается локальное мезоскопическое разделение на фазы. Последнее утверждение представляется крайне интересным, поскольку проведенное предварительное спектроскопическое исследование [6] показало близкий к 1 коэффициент корреляции между пространственным распределением Cl и S, входящих в состав белка. С другой стороны, утверждение противоречит основной идее, положенной в основу работы [23].

В работе [21] методами контактной и бесконтактной сканирующей силовой микроскопии (Atomic Force Microscopy) исследовано влияние важных с биологической и медицинской точек зрения солей Na, K, Li, Mg, Ca, Ni, Co, Cr, Fe и Cl на обычную и дендритную кристаллизацию водного раствора БСА. В зависимости от природы катиона наблюдались четыре класса структур:

- 1) неструктурированные агрегаты соли и альбумина;
- 2) крупные мезокомпозиаты соли и белка;
- 3) смешанные гели соли и белка;
- 4) микроскопические фазово-расслоенные системы.

В работе [22] был исследован узор трещин, образующихся при высыхании капли раствора БСА–NaCl объемом 15 мм³ на стеклянной подложке. Использовались растворы с различной концентрацией БСА и ионной

силой $I = 0,2$ моль л⁻¹. Раствор является золем, молекулы БСА представляют собой эллипсоидальные частицы размером $4 \times 4 \times 14$ нм³. Во всех случаях объемная доля протеина в растворе составляла несколько процентов. В работе [22] приводятся данные для растворов с концентрациями 10, 20, 30, 40, 60 г л⁻¹. Отмечается, что для первых трех концентраций в центральной части высохшей капли образуются дендриты, в последних случаях наблюдаются мелкие хаотичные растрескивания.

Были проведены исследования, подтвердившие, что в процессе высыхания альбумин не претерпевает химических изменений. Для определения времени гелеобразования использовалось измерение электропроводности капли по ее диаметру. График зависимости тока от времени демонстрирует скачкообразное уменьшение силы тока на три порядка, соответствующее моменту, когда гелевая фаза распространяется на весь объем капли. Участки графика, соответствующие фазе золь и фазе геля, плавно снижаются.

Были проведены измерения высоты высушенной капли с помощью метода голографической интерферометрии и показано, что толщина пленки увеличивается к краям.

Авторы отмечают, что, в отличие от случая неорганического золя [15], наблюдались только регулярные радиальные трещины, хаотическое растрескивание отсутствует, хотя эксперименты проводились для случаев, когда $t_c < t_g < t_d$. Авторы связывают это с тем, что в их опытах гелевая корка на поверхности центральной жидкой части капли не возникала, соответственно не наблюдалась и продольная неустойчивость. Следует заметить, что в экспериментах использовались растворы с низким содержанием белка. Как отмечалось выше, график зависимости высоты капли от времени можно интерпретировать как появление слабой продольной неустойчивости.

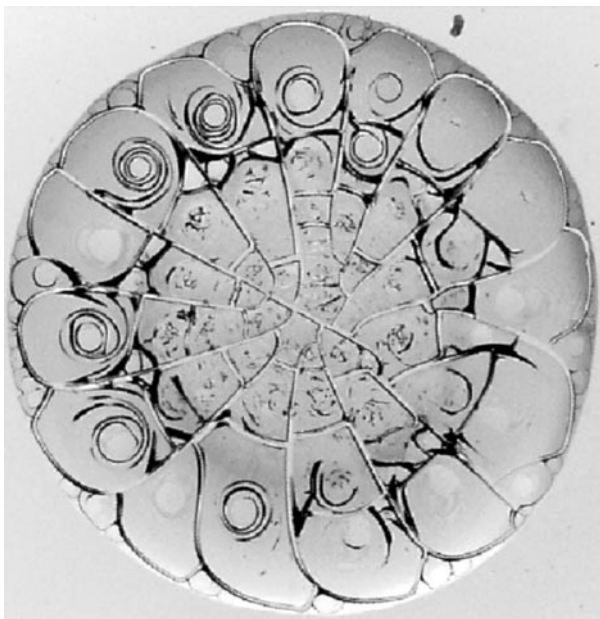


Рис. 9. Спиральные структуры в образце 10% альбумина и 0,9% NaCl.

Кроме того, в работе [15] проведено исследование зависимости ширины трещин от концентрации раствора и расстояния от центра капли.

В работе [17] были исследованы водные растворы БСА–NaCl с концентрацией до 120 г л^{-1} и ионной силой $0,15 \text{ моль л}^{-1}$. Была отмечена существенная зависимость внешнего вида центральной части капли от концентрации БСА (рис. 8).

В работе [18] эффект различных внешних воздействий (нагревание, избыток соли) на раствор белка (БСА) был объяснен эффективным динамическим процессом — диффузией. Методом голографической интерферометрии были проведены измерения, представляющие интерес для изучения процессов переноса. Было найдено, что коэффициент диффузии не зависит от концентрации БСА, но существенно зависит от ионной силы растворителя и нагревания, и что оба эффекта приводят к конформационным переходам альбумина. Это видно из результатов фотонной корреляционной спектроскопии (PCS). Во всех случаях увеличение размера белка приводит к уменьшению коэффициента диффузии.

8. Формирование спиральных структур

Появление спиральных структур (рис. 9) при дегидратации сыворотки крови человека считается признаком патологии — гиперпротеинемии (избыточного содержания белка) [2]. Эксперименты с модельными жидкостями показали, что появление спиральных структур проходит только при концентрации альбумина, превышающей концентрацию в плазме крови здорового человека [17]. В работе [10] предложена модель для описания процесса формирования таких структур, основанная на представлении об отсутствии зеркальной симметрии у белковых конгломератов, образующих жидкий кристалл. Предложен критерий, основанный на соотношении между значениями параметров Франка χ_2 и χ_3 .

9. Процессы образования кристаллических структур

Как уже отмечалось выше, в центральной части высушенного образца сыворотки крови и модельных жидкостей можно наблюдать кристаллические дендриты. Относительно природы этих кристаллов существуют различные мнения. Так, по мнению В.Н. Шабалина и С.Н. Шатохиной, эти дендриты образованы кристаллами соли. В работах [23–26] предполагается, что имеет место фазовое расслоение белка и соли. В работах [5, 21] указывается на отсутствие видимого расслоения на фазы и предполагается, что кристаллы представляют собой белково-солевые мезокомпозицы; в то же время треугольные кристаллы вдоль одной из граней дендрита предположительно являются кристаллами соли. Спектроскопические исследования [6] не дают оснований утверждать, что кристаллы образованы солью, и скорее подтверждают, что разделение на солевую и белковую фазы не происходит.

В связи с противоречивостью информации следует признать весьма актуальным проведение дальнейших экспериментов по выяснению химического состава дендритов.

В связи с неопределенностью химического состава дендритов работы, посвященные моделированию роста кристаллов соли в присутствии белка, по всей вероятности, могут не иметь прямого отношения к рассматриваемым в данном обзоре явлениям. Тем не менее представляется целесообразным хотя бы перечислить некоторые работы в этом направлении.

В настоящее время разработаны и широко применяются эффективные методы моделирования роста дендритов, корректно учитывающие анизотропию поверхностной энергии, капиллярные эффекты, флуктуации и т.п. (см., например, [27]). Однако расчеты в основном проводятся для роста кристаллов из расплава. Расчеты очень трудоемки и требуют больших вычислительных мощностей. В доступной литературе не удалось обнаружить ссылок на использование этого метода для моделирования дендритного роста кристаллов из белково-солевого раствора.

В работе [28] была предложена τ -модель — простая модель для описания дендритного роста кристаллов из раствора. В последующих работах [23–26] τ -модель была развита и использована для описания дендритного роста кристаллов соли в присутствии белка. В модифицированной модели предполагается, что на границе кристалл–раствор происходит полное вытеснение белка растущим кристаллом, в результате чего белок накапливается вблизи поверхности кристалла.

Проведенный в работах [29, 30] анализ показал следующее.

1. τ -модель [28] представляет собой явную вычислительную схему для двумерного уравнения диффузии

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right), \quad (10)$$

где C — концентрация соли в растворе, D — коэффициент диффузии. Граничные условия на границе кристалл–раствор следуют из закона сохранения вещества [31]

$$D \frac{\partial C}{\partial n} = \frac{(\rho - C)(C - C_0)}{\rho} \beta, \quad (11)$$

где $\partial C/\partial n$ — производная по нормали к границе фаз, ρ — плотность соли, β — кинетический коэффициент кристаллизации, C_0 — начальная концентрация соли в растворе.

2. τ -модель не содержит никаких физических механизмов (флуктуации, анизотропии поверхностной энергии и т.п.), которые могли бы приводить к дендритному росту кристаллов.

3. При реализации модели допущены ошибки (завышенный временной шаг и неправильное правило пересчета концентрации), которые ставят под сомнение достоверность получаемых результатов.

В работе [32] проанализированы некоторые механизмы, которые могли бы приводить к дендритному росту кристаллов соли.

Таким образом, можно утверждать, что на сегодняшний день нет адекватной модели, описывающей изменение формы дендритов, растущих из белково-солевого раствора.

10. Изменение магнитных свойств раствора протеина при высыхании

В работе [11] описываются эксперименты с раствором протеина (лизозина). На поверхность образца наносились железные опилки, на контрольные образцы наносились опилки меди и алюминия. Экспериментальные и контрольные образцы находились при одинаковых макроусловиях. Опыты показали, что при затвердевании экспериментальных образцов наблюдалось качественное изменение наблюдаемых структур. Высказывается предположение о том, что при затвердевании протеин приобретает магнитную чувствительность. Предлагается гипотеза о возникновении магнитогидродинамической неустойчивости при конденсации протеина.

В доступной литературе не удалось обнаружить информацию об исследованиях в этом направлении, поэтому вопрос о магнитной чувствительности протеина следует считать открытым.

11. Изменение структур после электромагнитного воздействия

В ряде работ [2, 9] отмечается изменение структур, образующихся при дегидратации биологических жидкостей, после физического воздействия на них. Исследовалось влияние синего и красного света низкой интенсивности, вихревого магнитного поля, волн миллиметрового диапазона (КВЧ), света He–Ne лазера, температурного воздействия (замораживание – оттаивание). В работе [9] высказывается предположение об изменении в результате физических воздействий жидкокристаллической фазы белков.

Представляется актуальным проведение дополнительных исследований, которые могли бы подтвердить или опровергнуть высказанное предположение.

12. Заключение

Проведенный анализ литературных данных позволяет сформулировать следующую обобщенную картину процессов, протекающих при дегидратационной самоорганизации биологических жидкостей.

1. Испарение капли биологической жидкости с поверхности подложки происходит при неизменной поверх-

ности контакта из-за пиннинга линии раздела фаз.

2. Процесс испарения определяется диффузией пара в воздухе.

3. В капле возникают радиальные течения жидкости, направленные к краям капли. Эти течения перемещают коллоидные частицы и растворенные вещества на периферию капли.

4. В поверхностном слое капли возникает радиальное течение, направленное к центру капли. Причиной такого течения является развитие неустойчивости Марангони.

5. На периферии капли начинается процесс гелеобразования и растрескивания образовавшегося геля. В зависимости от соотношения между временем испарения капли и временем гелеобразования рисунок трещин может носить регулярный или хаотический характер.

6. При определенном соотношении времени высыхания и времени гелеобразования форма капли может испытывать сильные искажения (продольная неустойчивость), вызванные тем, что поверхность капли превратилась в гель, в то время как ее центральная часть остается золей.

7. Дальнейшая дегидратация приводит к образованию ядер (конкреций). Химический состав этих образований и причина их возникновения остаются невыясненными.

8. В центральной части образца возможно образование кристаллических структур различной формы или мелкие хаотичные растрескивания. Форма образующихся кристаллов чрезвычайно чувствительна к начальной концентрации белка в жидкости.

9. При высоких концентрациях белка наблюдается появление спиральных структур, появление которых может быть объяснено на основании теории жидких кристаллов.

10. При использовании для дегидратации биологических жидкостей, полученных от больных, могут формироваться дополнительно мелкие структуры (бляшки, морщины и т.д.). Некоторые из этих структур сходны с теми, которые наблюдаются при высыхании капли жидкости с малой концентрацией дисперсных частиц, что может свидетельствовать в пользу общих механизмов образования этих структур.

Приведенный перечень процессов ни в коей мере не следует рассматривать как полный, в нем учтены лишь те процессы, влияние которых на формирование структур более или менее понятно. Можно отметить целый ряд процессов, которые могут оказывать влияние на формирование структур в процессе дегидратации капли биологической жидкости, однако для определения характера такого влияния необходимо провести дополнительные исследования. Такими процессами могут быть осцилляции капли, связанные как с искривлением оболочки капли [33, 34], так и с образованием разных фаз [35–37]. Кроме того, на подвижность различных фаз оказывает влияние перераспределение растворенного воздуха [38].

Можно указать задачи, решение которых представляется актуальным как с теоретической, так и с практической точек зрения.

1. Уточнение распределения веществ в высушенной капле биологической жидкости, в частности, определение химического состава ядер (конкреций), кристаллических образований, структур, характерных для патологических процессов (бляшки, ковры Серпиньского, языки Арнольда).

2. Уточнение влияния физических воздействий (в первую очередь электромагнитных полей) на физико-химические свойства биологических жидкостей.

3. Выяснение связи процессов, протекающих в организме, с изменением физико-химических свойств биологических жидкостей, в частности, с изменением ионной силы биологических жидкостей, времени гелеобразования и вязкости.

4. Более строгий учет влияния диффузии на распределение компонентов биологической жидкости в процессе ее дегидратации.

5. Учет вертикального распределения веществ в капле при дегидратации.

6. Построение корректной модели образования кристаллических структур при дегидратации биологических жидкостей.

7. Построение динамической модели гелеобразования с учетом неравномерного распределения вещества и сложной геометрии объекта.

8. Построение количественной модели развития продольной неустойчивости капли биологической жидкости при дегидратации.

9. Учет влияния осцилляций капли.

10. Учет влияния на подвижность различных фаз в капле растворенного воздуха.

11. Построение моделей образования мелких структур (бляшки, морщины, ковры Серпиньского, языки Арнольда).

Подводя итог, можно сформулировать следующее утверждение: процессы дегидратационной самоорганизации биологических жидкостей имеют физическую и физико-химическую природу и могут быть описаны в рамках стандартных подходов. Представляет несомненный теоретический и практический интерес выяснение связи между патологическими процессами, протекающими в организме, изменением физических и физико-химических свойств биологических жидкостей, вызванных этими процессами, и видом структур, образующихся при высыхании капли биологической жидкости.

Список литературы

1. Рапис Е Г, Гасанова Г Ю *ЖТФ* **61** (4) 62 (1991)
2. Шабалин В Н, Шатохина С Н *Морфологии биологических жидкостей человека* (М.: Хризостом, 2001)
3. Рапис Е *ЖТФ* **71** (10) 104 (2001)
4. Шабалин В Н, Шатохина С Н *Вестник РАМН* (3) 45 (2000)
5. Annarelli C et al. *Cryst. Eng.* **2** (1) 79 (1999)
6. Амантаева Л С Дисс. ... маг. физ.-мат. обр. (Астрахань: АГУ, 2003)
7. *Словарь иностранных слов* 13-е изд. (Под ред. И В Лехина и др.) (М.: Русский язык, 1986)
8. Рапис Е *ЖТФ* **72** (4) 139 (2002)
9. Яхно Т А и др. *ЖТФ* **73** (4) 23 (2003)
10. Гольбрайх Е, Рапис Е Г, Монсеев С С *ЖТФ* **73** (10) 116 (2003)
11. Рапис Е Г *Письма в ЖТФ* **23** (7) 28 (1997)
12. Deegan R D et al. *Nature* **389** 827 (1997)
13. Deegan R D et al. *Phys. Rev. E* **62** 756 (2000)
14. Deegan R D *Phys. Rev. E* **61** 475 (2000)
15. Pauchard L, Parisse F, Allain C *Phys. Rev. E* **59** 3737 (1999)
16. Шрёдер М *Фракталы, хаос, степенные законы. Миниатюры из бесконечного рая* (Ижевск: РХД, 2001)
17. Тарасевич Ю Ю, Аюпова А К *ЖТФ* **73** (5) 13 (2003)
18. Reyes L et al. *Colloids Surf. B: Biointerfaces* **25** (ER2) 99 (2002)
19. Pauchard L, Allain C *Europhys. Lett.* **62** 897 (2003)
20. Pauchard L, Allain C *C.R. Phys.* **4** 231 (2003)
21. Annarelli C et al. *Cryst. Eng.* **3** (ER3) 173 (2000)
22. Annarelli C et al. *Eur. Phys. J. E* **5** 599 (2001)
23. Martiouchev L M, Seleznev V D, Skopinov S A *J. Stat. Phys.* **90** 1413 (1998)
24. Мартюшев Л М, Селезнев В Д, Скопинов С А *Письма в ЖТФ* **22** (16) 12 (1996)
25. Мартюшев Л М, Селезнев В Д, Скопинов С А *Письма в ЖТФ* **23** (13) 1 (1997)
26. Мартюшев Л М, Селезнев В Д *Письма в ЖТФ* **25** (20) 71 (1999)
27. Warren J A, Boettinger W J *Acta Metal.* **43** 689 (1995)
28. Мартюшев Л М, Селезнев В Д, Скопинов С А *Письма в ЖТФ* **22** (4) 28 (1996)
29. Тарасевич Ю Ю *ЖТФ* **71** (5) 123 (2001)
30. Тарасевич Ю Ю *Матем. моделирование* **13** (8) 117 (2001)
31. *Современная кристаллография* (Гл. ред. Б К Вайнштейн) Т. 3 Чернов А А и др. *Образование кристаллов* (М.: Наука, 1980)
32. Тарасевич Ю Ю, Константинов В О, Аюпова А К *Изв. вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки* (Спецвыпуск. Математическое моделирование) 147 (2001)
33. Lewis J B, Pratt H R C *Nature* **4365** 1155 (1953)
34. Костарев К Г, Брисман В А *Докл. РАН* **378** 187 (2001)
35. Стойлов Ю Ю *УФН* **170** 41 (2000)
36. Иваницкий Г Р и др. *Докл. РАН* **374** 548 (2000)
37. Иваницкий Г Р и др. *Докл. РАН* **375** 685 (2000)
38. Иваницкий Г Р, Кравченко В В, Цыганов М А *Докл. РАН* **383** 263 (2002)
39. Рапис Е Г *ЖТФ* **70** (1) 122 (2000)
40. Рапис Е Г *Письма в ЖТФ* **21** (10) 13 (1995)

The models and mechanisms of the dehydration self-organization of biological fluids

Yu.Yu. Tarasevich

Astrakhan' State University, Institute for Physics and Mathematics
ul. Tatishcheva 20a, 414056 Astrakhan', Russian Federation
Tel. (7-8512) 549-097. Fax (7-8512) 251-718
E-mail: tarasevich@astranet.ru

The dehydration self-organization of biological fluids attracted the attention of researchers slightly over a decade ago. Although seemingly simple, the phenomenon is in fact extremely complicated, including a whole series of interrelated processes of different physical nature. One application of the phenomenon, as a medical diagnostics method, is not yet well understood in terms of mechanism despite its being patented in 40 countries world over. In this review, firmly established facts and problems to be solved are pointed out, ill-founded speculations are cut off, and existing theories and models discussed.

PACS numbers: 68.03.Fg, **82.70.-y**, 87.19.Tt

Bibliography — 40 references

Received 11 October 2003, revised 22 December 2003