

УДК 510 + 577

МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАВИСИМОСТЕЙ ВЯЗКОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

В.И. Сафонов, О.А. Миняева

Выполнен статистический анализ экспериментальных зависимостей вязкости биологических систем от концентрации и температуры. Установлены границы применимости и определены численные значения коэффициентов уравнения Эйнштейна для описания указанных зависимостей.

Ключевые слова: вязкость биологических систем, аппроксимирующие функции.

Современная медицина и фармация используют в своем арсенале множество лекарственных препаратов, произведенных из биологических объектов. Это препараты крови и плазмы крови, препараты, содержащие определенный набор аминокислот, биологически активные добавки, включающие лецитин, витамины, ферменты, энзимы и т.д. Из литературных данных [1] известно, что структура биологических жидкостей характеризуется наличием дальнего порядка, т.е. помимо согласованного взаимного расположения и ориентации близко расположенных групп и сегментов молекул (ближний порядок) проявляется согласованное действие молекул определенного функционального назначения. При этом молекулы биологических жидкостей не только перемещаются на определенные расстояния, но и принимают необходимую пространственную ориентацию [1–3]. Это отражается на коллигативных и вязкостных свойствах биологических жидкостей. В связи с этим, **целью данного исследования** являлось определение границ применимости уравнения Эйнштейна для зависимостей вязкости растворов биологических жидкостей.

Материалы и методы исследования

В качестве модельных систем для математического анализа изучали концентрационные зависимости вязкости растворов альбумина для инфузий, растворов иммуноглобулина нормального и интерферона альфа лейкоцитарного человеческого, а также концентрационные и температурные зависимости вязкости водных растворов соевого лецитина. Вязкость растворов определяли при помощи капиллярных вискозиметров серии ВПЖ-1 (диаметр капилляра 0,54 мм) и ВПЖ-2 (диаметр капилляра 0,73 мм). Термостатирование при различных температурах осуществляли при помощи термостата ТС-1/80 СПУ и холодильной камеры.

Результаты и их обсуждение

Для коллоидных растворов и растворов высокомолекулярных веществ, не взаимодействующих с молекулами растворителя [3] линейная зависимость

вязкости раствора от концентрации растворенного вещества описывается уравнением Эйнштейна: Эйнштейна: $\frac{\eta}{\eta_0} = \eta_{отн} = 1 + \alpha \cdot C$, где η – вязкость раствора, мПа·с; η_0 – вязкость растворителя, мПа·с; C – объемная доля растворенного вещества; α – коэффициент пропорциональности, учитывающий форму частиц в растворе ($\alpha = 2,5$ для сферических частиц; $\alpha > 2,5$ для эллиптических удлинённых частиц). Белки являются высокомолекулярными веществами, содержащими в структуре молекулы полярные гидрофильные группы, поэтому отдельные молекулы белка, и белковые глобулы активно взаимодействуют с растворителем. Это должно отражаться на функциональных зависимостях вязкости от концентрации и температуры. Для водных растворов альбумина и интерферона альфа лейкоцитарного человека найдено пропорциональное увеличение относительной вязкости с ростом содержания белка (рис. 1), что позволяет описывать данные закономерности уравнением, аналогичным уравнению Эйнштейна $\eta_{отн} = K + \alpha \cdot C$ [4]. Рассчитанные с использованием метода наименьших квадратов значения коэффициентов K и α для альбумина и интерферона альфа лейкоцитарного человека представлены в табл. 1.

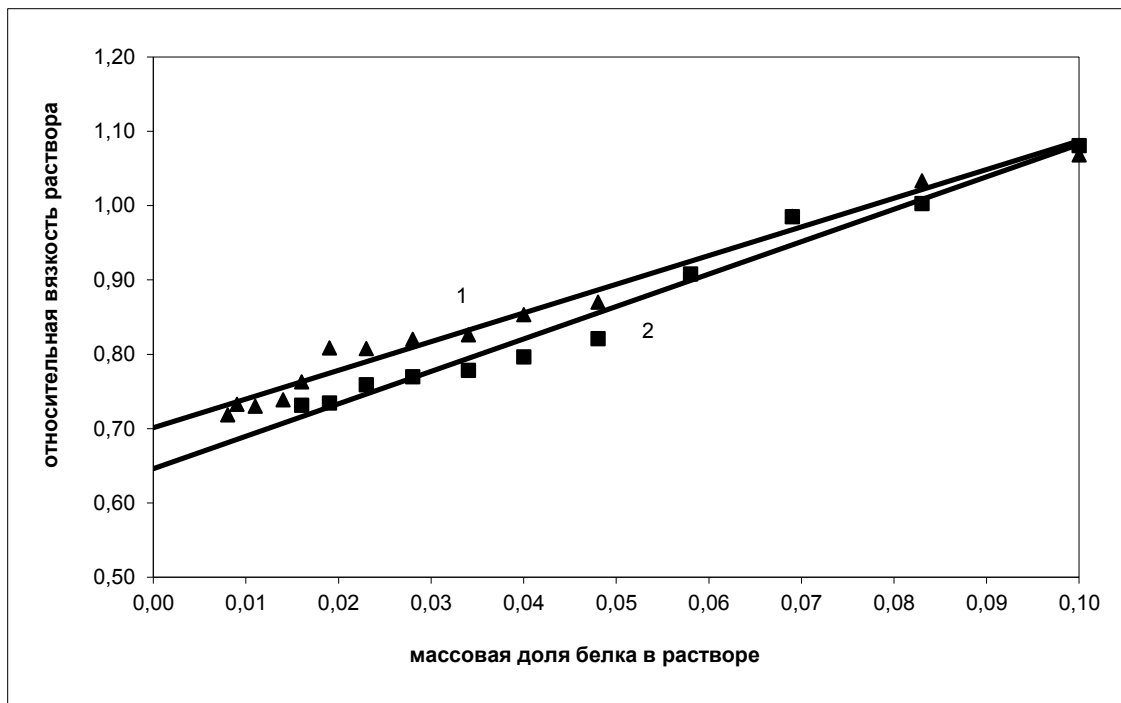


Рис. 1. Относительная вязкость растворов интерферона альфа лейкоцитарного человеческого (1) и альбумина (2) с различной массовой долей белков

Таблица 1

Значения коэффициентов в уравнении $\eta_{\text{отн}} = K + \alpha \cdot C$ для концентрационных зависимостей относительной вязкости водных растворов белков

Белок	Альбумин	Интерферон
Коэффициент K	0,645	0,701
Коэффициент α	4,366	3,856
Коэффициент корреляции	$R = 0,99$	$R = 0,991$

Как следует из приведенных экспериментальных результатов, значения коэффициентов α для белков стремятся к четырем, т.е. превышают величину 2,5, которая является пограничной и, исходя из теоретических положений [3], отражает форму частиц вещества в растворе. В водных растворах с концентрацией белков до 10 % однозначно доказано существование только глобулярной сферической конформации макромолекул альбумина и интерферона альфа лейкоцитарного человеческого [5, 6], а исследования вязкостных свойств растворов этих белков дают вытянутую эллипсообразную форму частиц.

Непротиворечиво объяснить кажущееся противоречие можно путем допущения, что коэффициенты K и α имеют иной физический смысл, чем коэффициенты классического уравнения Эйнштейна. Значения коэффициентов K меньше единицы свидетельствуют о том, что вязкость растворов белков ниже, чем вязкость чистой воды, при незначительных концентрациях белка. Значение коэффициента α определяется как формой частиц вещества в растворе, так и уровнем сольватации белковых макромолекул в глобуле. Оба коэффициента K и α отражают влияние молекулярной массы белка и уровня взаимодействия белковых макромолекул между собой и с растворителем на вязкость биологической системы в целом.

В случае анизодиаметричности белковых глобул линейная корреляция между концентрацией и вязкостью нарушается [7]. Данный эффект обнаружен при детальном изучении коллигативных свойств водных растворов иммуноглобулина нормального. В диапазоне концентраций иммуноглобулина нормального 5–6 % происходит изменение формы белковых глобул: из сферической глобулярной конформации глобулы переходят в эллиптическую глобулярную конформацию, что соответствующим образом отражается на коллигативных свойствах растворов [7].

По литературным данным [3] вязкость растворов высокомолекулярных веществ возрастает с увеличением асимметрии их частиц и с увеличением молекулярной массы. Поэтому для водных растворов иммуноглобулина нормального (3,5–4 %) значения кинематической, динамической и относительной вязкости выше, чем для растворов альбумина и интерферона соответствующих концентраций. При концентрации от 6 % и выше вязкость растворов иммуноглобулина нормального возрастает быстрее, чем это определено

по линейному закону. И в целом зависимость вязкости от концентрации иммуноглобулина нормального удовлетворительно аппроксимируется полиномом второй степени [7].

Лецитины (холинфосфолипиды) в живом организме являются основополагающим веществом для формирования межклеточного пространства, нормального функционирования нервной системы, нормальной рабочей деятельности мозговых клеток, служит одним из основных материалов печени. Смесь лецитинов и кефалинов содержится во всех без исключения животных и растительных тканях и почти во всех жидкостях животного организма. Так из лецитина состоит 50 % печени, 1/3 мозговых изолирующих и защитных тканей, окружающих головной и спинной мозг. Лецитины обеспечивают избирательную проницаемость и транспортную функцию клеточных мембран (участвуют в транспорте питательных веществ, витаминов и лекарств к клеткам), являются мощным, естественным для живого организма, антиоксидантом, и предупреждают образование высокотоксичных свободных радикалов. Транспортная функция лецитинов основана на поверхностно-активных и эмульгирующих свойствах молекул. Агрегация лецитинов в нормально функционирующем живом организме сопровождается формированием ламеллярных бислоев, внутри которых аккумулируются водорастворимые и жирорастворимые биологически активные вещества и вода (рис. 2). Указанные свойства лецитинов позволяют использовать их как компонент ультраэмульсий [8].

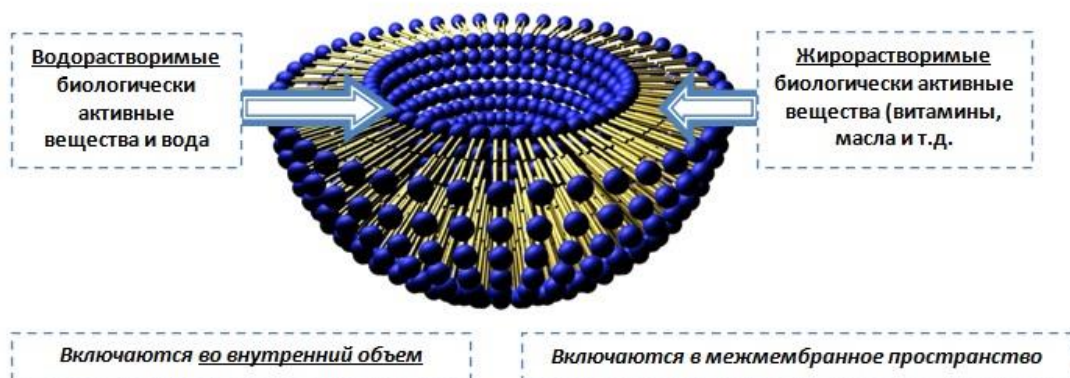


Рис. 2. Структура ламеллярных бислоев, образованных молекулами лецитинов и включение в них различных биологически активных веществ

Образование ламелей лецитинов в растворе должно определенным образом отражаться на вязкости биологической системы. Если лецитин является компонентом жидкой лекарственной формы, то вязкость данной лекарственной формы при хранении и при попадании в организм человека будет изменяться под воздействием различных температур. При этом возможна

перестройка ламеллярных образований. Поэтому были детально изучены концентрационные зависимости вязкости растворов лецитина соевого при разных температурах.

Как следует из данных, приведенных в табл. 2, зависимость относительной вязкости раствора от массовой доли лецитина подчиняется линейному закону вплоть до концентрации лецитина 2–2,5% и в этом же диапазоне концентраций практически не зависит от температуры в интервале от 8°C до 30°C. Близость коэффициента K к единице свидетельствует о применимости классического уравнения Эйнштейна к описанию вязкости водных растворов лецитина в указанном интервале концентраций. Ламеллярные структурные образования, характерные для агрегированного лецитина, характеризуются выраженной анизодиаметричностью, что находит отражение в экспериментально найденных значениях коэффициента α . Эти значения намного превышают величину 2,5 и аналогичные коэффициенты, найденные для растворов белков.

Таблица 2

Коэффициенты в уравнении $\eta_{\text{отн}} = \kappa + \alpha \cdot C$

и коэффициенты корреляции для зависимостей относительной вязкости водных растворов лецитина ($C \leq 2,5\%$) при различных температурах

Температура	Коэффициент κ	Коэффициент α	Коэффициент корреляции
30 °C	1,078	33,346	$R = 0,998$
25 °C	1,033	38,327	$R = 0,997$
16 °C	0,998	40,066	$R = 0,994$
8 °C	1,069	35,391	$R = 0,997$

При концентрациях лецитина выше 2,5 % отклонения от линейной концентрационной зависимости становятся существенными, фиксируются температурные изменения вязкости, а экспериментальные данные удовлетворительно аппроксимируются полиномом второй степени (табл. 3) [9].

Таблица 3

Значения полиномиальных коэффициентов

для математического описания зависимостей относительной вязкости водных растворов лецитина ($C \geq 2,5\%$) при различных температурах

Температура	Коэффициенты полинома второй степени $\eta_{\text{отн}} = a + b \cdot C + c \cdot C^2$		
	a	b	c
30 °C	1,129	23,305	362,827
25 °C	1,158	13,864	875,665
16 °C	1,099	19,204	794,961
8 °C	1,222	6,025	1042

Выводы

1. Определены границы применимости уравнения Эйнштейна для описания зависимостей вязкости биологических систем от концентрации и температуры. Статистически установлена линейная зависимость между относительной вязкостью раствора и массовой долей растворенного вещества для альбумина и интерферона альфа лейкоцитарного человеческого (при концентрации белка до 10 %) и лецитина соевого (при концентрации менее 2,5 %).

2. Полиномиальная зависимость относительной вязкости от концентрации вещества в биологической системе найдена для водных растворов иммуноглобулина нормального (при концентрации белка до 10 %) и лецитина соевого (при концентрации 2,5–5 %).

3. Установлено, что в биологических системах, включающих молекулы белков и лецитина, значения коэффициентов в уравнении Эйнштейна заложена не только форма частиц вещества в растворе, но и способность молекул к агрегации, ассоциации и сольватации.

Библиографический список

1. Принципы структурной организации белков / Г. Шульц, Р. Ширмер; под ред. Е.М. Попова. – М.: Мир, 1999. – 355 с.
2. Иммуноглобулины / Р. Поляк, Р. Кату; под ред. Г. Литмена, Р. Гуда. – М.: «Мир», 2001. – 495 с.
3. Физическая и коллоидная химия: учеб. для фармац. вузов и факультетов / под ред. проф. А.П. Беляева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 700 с.
4. Миняева, О.А. Концентрационные зависимости вязкости белковых систем и рефрактометрический анализ растворов белков / О.А. Миняева, Д.И. Ботова, Е.С. Нелюбина // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1797.
5. Миняева, О.А. Определение молекулярных параметров и коллигативных свойств водных растворов альбумина / О.А. Миняева, Е.А. Евсельева, Е.В. Симонян // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – С. 1023.
6. Миняева, О.А. Коллигативные свойства растворов интерферона альфа лейкоцитарного человеческого / О.А. Миняева, Д.И. Ботова, Е.С. Нелюбина // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – С. 800.
7. Миняева, О.А. Совершенствование способов контроля качества белка в препаратах иммуноглобулина / О.А. Миняева, Е.В. Симонян, Е.А. Евсельева, Е.С. Позднякова, А.Р. Музафарова, О.Т. Саедгалина // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – С. 364.
8. Медведев, С.А. Эффективность применения лецитиновой ультраэмульсии противотуберкулезных препаратов в лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких / С.А. Медведев, С.Л. Нарышкина // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – № 6. – С. 41–45.
9. Корн, Г. Справочник по математике / Г. Корн, Т. Корн. – М.: Наука, 1978. – 831 с.

[К содержанию](#)