

## Основы структурной эволюции высыхающих капель биологических жидкостей

© Т.А. Яхно, В.Г. Яхно

Институт прикладной физики РАН,  
603950 Нижний Новгород, Россия  
e-mail: tanya@awp.nnov.ru; yakhno@appl.sci.nnov.ru

(Поступило в Редакцию 5 августа 2008 г.)

Проведен качественный анализ экспериментальных данных, касающихся механизмов структурообразования в высыхающих каплях биологических жидкостей. Показано, что структурная эволюция высыхающих капель представляет собой сложный многоэтапный процесс, в котором условно можно выделить две стадии: события, происходящие во время испарения свободной воды, и структурообразование, связанное с испарением рыхлосвязанной воды. Рассмотрение структурной эволюции высыхающих капель с позиций физической химии растворов, физики полимеров, механики и материаловедения позволяет объяснить феноменологию процесса на основе известных физических явлений.

PACS: 82.70.Dd, Gg, 83.80.Lz

Капля биологической жидкости, высыхающая на твердой смачиваемой подложке при комнатных условиях, приобретает специфический внешний вид (рис. 1). Причиной этого является комплекс сложных физико-химических и механических процессов, объединяемых понятием дегидратационная самоорганизация [1]. Отмечено, что морфологическая структура высохшей капли биожидкости отражает состояние здоровья, это позволяет использовать этот феномен как дополнительный критерий в медицинской диагностике [2–7]. Несмотря на развитие этого направления в России в последние годы, в настоящий момент не существует физически корректного объяснения структурообразования высыхающих капель биологических жидкостей. Безусловно, это связано со сложностью процессов, выходящих за рамки понятий какого-то одного научного направления. Наиболее полный анализ ситуации в этой области исследования представлен в обзоре [8].

Цель настоящей работы — качественно рассмотреть основные этапы нелинейных процессов, происходящих

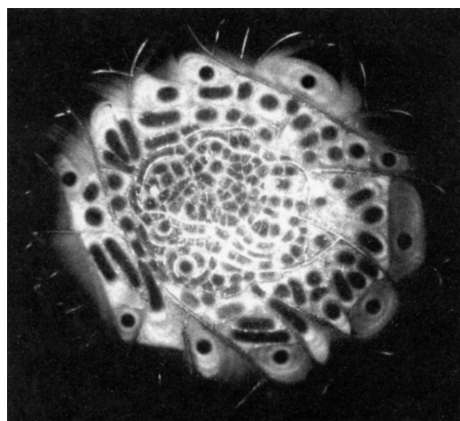


Рис. 1. Высыхающая капля сыворотки крови донора. Увеличение  $\times 28$ .

в высыхающей капле, с позиций физической химии, с привлечением данных физики полимеров, механики и материаловедения. Это является дальнейшим развитием наших представлений, изложенных ранее [9–12]. На сегодняшний день важно выделить и рассмотреть механизмы, определяющие особенности нелинейных процессов на каждом из этапов пространственно-временного структурообразования в высыхающей капле.

Многоэтапный процесс высыхания капли сыворотки крови на жесткой подложке происходит в две стадии:

- 1) испарение свободной воды, длящееся 20–35 минут (для капель объемом 3–5  $\mu\text{l}$ );
- 2) дальнейшее испарение рыхлосвязанной воды, которое длится 2–3 суток.

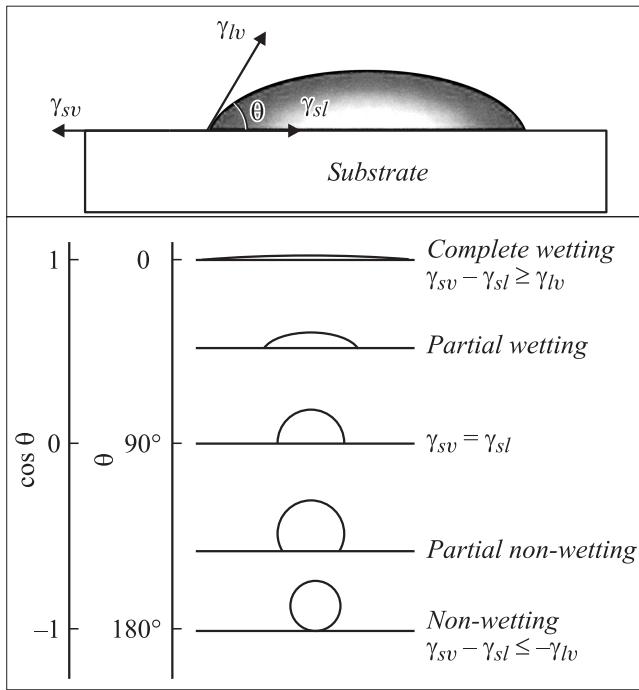
Испарение рыхлосвязанной воды сопровождается нарастанием деформаций и образованием дополнительных трещин, формирующих окончательный морфологический облик высохшей пленки, пригодный для микроскопических исследований.

В настоящей работе рассматриваются механизмы, ответственные за формирование морфологических особенностей капель как на первой (в жидкой фазе), так и на второй (в твердой фазе) стадиях высыхания, на основе данных литературы и собственных исследований авторов.

### 1. Факторы, влияющие на морфогенез капли на начальных стадиях высыхания

#### 1.1. Взаимодействие капли жидкости с подложкой

Исследованию формы капли в зависимости от свойств подложки посвящено множество работ [13–18]. Важной характеристикой взаимодействия капли с подложкой яв-



**Рис. 2.** Схема, иллюстрирующая различные варианты формы капли в зависимости от степени смачивания подложки [18]. Сверху вниз: угол смачивания  $\theta$  и параметры, характеризующие смачивание (поверхностное натяжение  $\gamma$  на границе раздела фаз:  $sv$  — твердое тело–пар;  $sl$  — твердое тело–жидкость;  $lv$  — жидкость–пар); полное смачивание; частичное смачивание;  $\gamma_{sv} = \gamma_{sl}$ ; частичное несмачивание; несмачивание.

ляется смачивание — способность жидкости растекаться по субстрату [18].

Различают два параметра, характеризующих смачивание: степень смачивания (растекания) и скорость смачивания [18]. Степень смачивания характеризуется контактным углом смачивания, который образуется между жидкостью и субстратом (рис. 2).

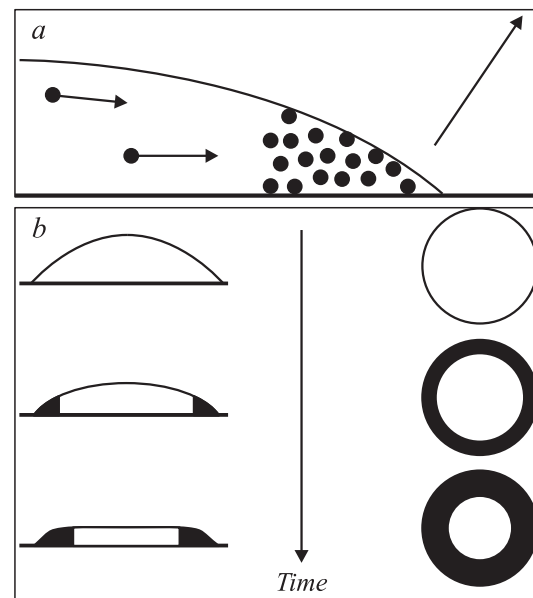
Скорость смачивания обозначает время растекания капли по субстрату до достижения ею равновесной формы. Скорость смачивания зависит от температурных условий, капиллярных сил (микрорельефа подложки), вязкости жидкости, поверхностного натяжения, химического взаимодействия жидкости с субстратом. Параметры смачивания жидкостью твердой подложки определяются термодинамическим принципом минимизации энергии и могут быть описаны математически [18,19].

При высушивании капель биологических жидкостей с целью медицинской диагностики рекомендовано использовать диапазон температур от 18 до 25°C [7]. Капли одинакового объема высушиваются на стандартных предметных стеклах после стандартной процедуры их обработки. Соблюдение единообразия в проведении экспериментов позволяет получать хорошую воспроизводимость результатов [12].

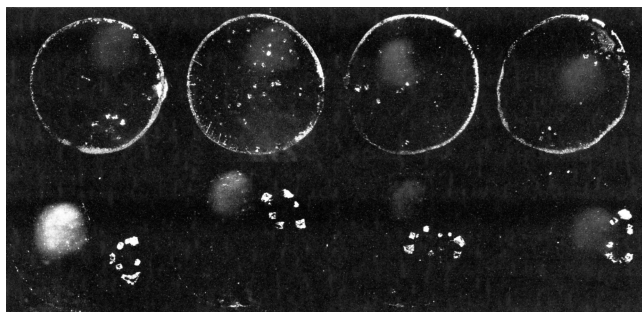
Необходимым условием для инициации процессов самоорганизации в высыхающей капле является ее прикрепление к субстрату по границе раздела трех фаз (пиннинг) [20,21]. Капля деионизированной воды на гладкой поверхности слюды при испарении сохраняет физически равновесную форму полусферы и уменьшает свой объем в направлении от периферии к центру, вплоть до полного испарения. Капля жидкости, содержащей частицы коллоида, прикрепляется к субстрату по границе раздела трех фаз. Развивающееся при этом центробежное течение капиллярной природы выносит коллоидную фазу на периферию, в результате чего образуется кольцо отложений по окружности высохшей капли — „феномен капли кофе“ (рис. 3) [20–22].

Важность смачиваемости подложки для дегидратационной самоорганизации биологических жидкостей была подчеркнута в работе [23]. Проведенные нами эксперименты подтвердили данное утверждение.

Нарушение структуры жидкости меняет ее взаимодействие с подложкой. На рис. 4 показаны высохшие на предметном стекле капли 0.9% водного раствора NaCl в контроле и после облучения *in vitro* рентгеновскими лучами в дозе 2 Gy. В каплях контрольной серии основная масса кристаллов соли откладывается по границе раздела трех фаз. По мере испарения воды центральная часть капли уплощается и становится тоньше (см. рис. 3). При этом силы адгезии жидкости к кристаллам уравновешены эластичностью пленки воды.



**Рис. 3.** Схема, иллюстрирующая образование отложений коллоида по краю капли в процессе ее высыхания [22]: *a* — вынос коллоидных частиц на границу раздела трех фаз центробежным течением; *b* — изменение профиля капли и формирование отложений в процессе высыхания. Вид сбоку (слева) и вид сверху (справа).



**Рис. 4.** Высохшие на предметном стекле капли 0.9% водного раствора NaCl (объем капли  $0.3 \mu\text{l}$ ). Изменение характера кристаллизации соли после воздействия рентгеновского облучения в дозе 2 Gy (нижний ряд) по сравнению с контролем (верхний ряд). Увеличение  $\times 28$ .

Полное испарение воды приводит к осаждению остатков соли в виде мелких кристаллов, покрывающих внутреннюю зону капли. Разрушение структуры воды жестким излучением приводит к снижению вязкоэластических свойств раствора. В результате капля растекается сильнее, адгезия жидкости к кольцу кристаллов по периферии капли снижается, происходит ранний отрыв жидкости от исходной границы раздела трех фаз и „сползание“ ее внутрь капли. При дальнейшем испарении остатков воды образуются крупные кристаллы соли на небольшой площади внутри исходных границ капли (см. рис. 4). Таким образом, характер взаимодействия жидкости с подложкой является одним из важных параметров, влияющих на структуризацию высыхающей капли.

### 1.2. Распределение растворенных компонентов в соответствии с их поверхностными свойствами. Образование адсорбционных слоев

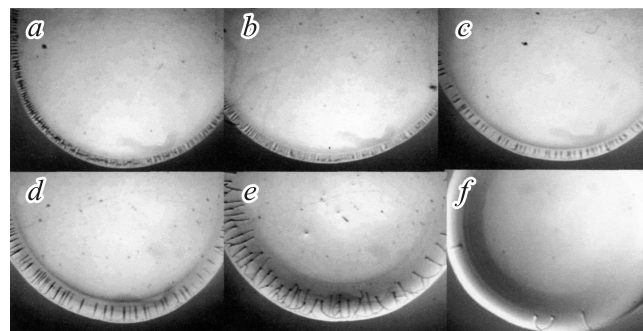
В составе такой сложной жидкости, как сыворотка крови, содержатся компоненты с различной поверхностной активностью. Добавление неионогенного поверхностно-активного вещества (ПАВ), имеющего структурную формулу  $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , к модельным белково-солевым растворам позволило выявить основные тенденции структуризации высыхающих капель данных растворов в зависимости от концентрации ПАВ [24].

Добавление суфракта к 7% BSA (Bovine Serum Albumin) в 0.9% NaCl в дозах от 0.2 до 2 g/l приводило к дозозависимым эффектам: увеличению диаметра капель, более быстрому высыханию, появлению трещин на более ранних этапах высыхания (рис. 5), более мелкому растрескиванию высохшей пленки (рис. 6).

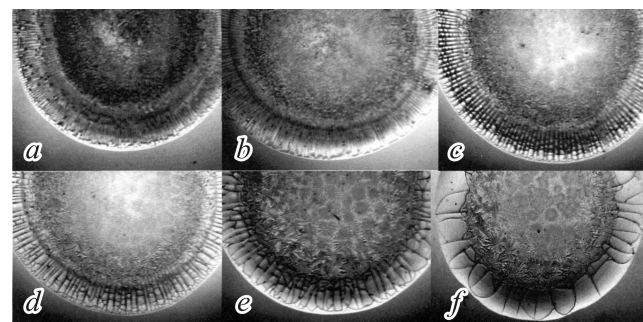
В основе данных эффектов лежит конкуренция молекул BSA и использованного нами ПАВ за образование верхнего адсорбционного слоя на границе с воздухом. Преимуществом в этой конкуренции, в соответствии

с правилом Дюкло–Траубе, обладают молекулы большей молекулярной массы, линейного строения, в состав которых входит наибольшее количество метиленовых ( $-\text{CH}_2-$ ) групп, обладающих гидрофобными свойствами [19]. В экспериментах с белками сыворотки крови человека нами было показано, что в растворах альбумина крупномолекулярные белки — иммуноглобулины G и M — располагаются преимущественно на границе с воздухом, снижая поверхностное натяжение [10,11]. Между величиной поверхностного натяжения на границе „жидкость–воздух“ и средним диаметром высохших капель существует обратная корреляция. Внешний вид высохших капель меняется в зависимости от белкового состава.

Таким образом, на характер структуризации высыхающих капель белково-солевых растворов существенно влияет концентрация и качественный состав ПАВ, формирующих верхний адсорбционный слой. Механические свойства этого слоя (эластичность, плотность) зависят от компонентного состава ПАВ и также вносят свой вклад в формирование морфологического облика капли



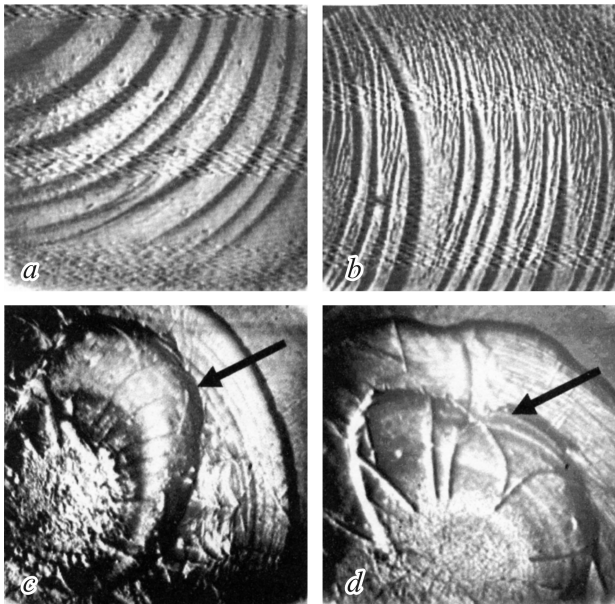
**Рис. 5.** Начало процесса высыхания капель растворов 7% BSA в 0.7% NaCl ( $3 \mu\text{l}$ ), содержащих разные концентрации неионогенного ПАВ  $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ : a — 2; b — 1.5; c — 1; d — 0.5; e — 0.2; f — 0. По мере снижения концентрации ПАВ трещинообразование по краю капли начинается на более поздних стадиях высыхания. Увеличение  $\times 28$ .



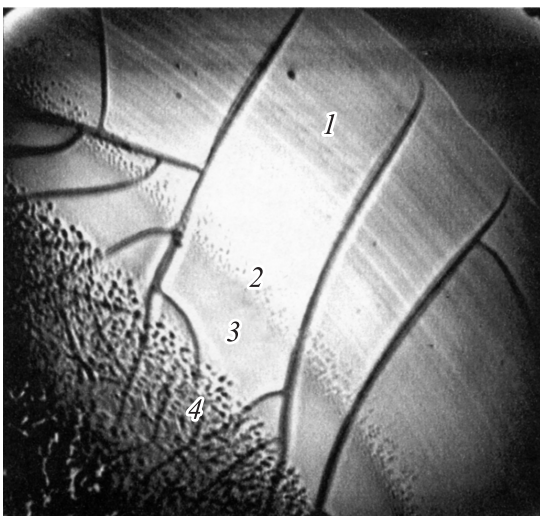
**Рис. 6.** Высохшие капли растворов 7% BSA в 0.7% NaCl, содержащих разные концентрации неионогенного ПАВ  $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ : a — 2; b — 1.5; c — 1; d — 0.5; e — 0.2 g/l, f — 0. По мере снижения концентрации ПАВ трещинообразование по краю капли становится менее выраженным [24]. Увеличение  $\times 28$ .

(рис. 7). Различные варианты формирования верхнего адсорбционного слоя рассмотрены в математической модели [12].

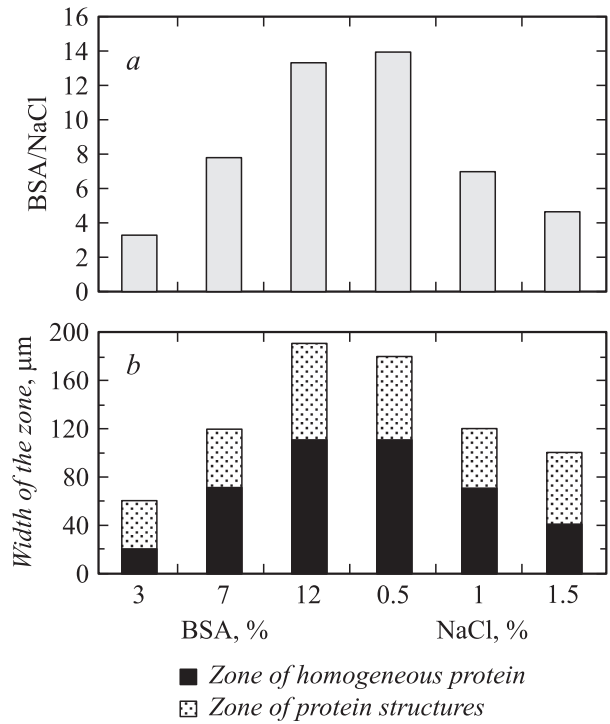
На рис. 8 показано зональное строение высохшей капли белково-солевого раствора. В работе [24] проведено



**Рис. 7.** Эластичная пленка на границе с воздухом в высохшей капле сыворотки крови больного гепатитом В (*a, b*) образует складки при уплощении купола капли. Образование жесткой пленки на границе с воздухом в высохшей капле сыворотки крови больного ожоговой болезнью (*c, d*) при уплощении купола капли приводит к разрыву пленки и вытеснению на ее поверхность жидкой фазы. В конечном итоге образуется „двухэтажная“ капля. Стрелки указывают на верхнюю каплю, расположенную на поверхности исходной.



**Рис. 8.** Зональное строение высохшей капли 7% BSA в 0,9% NaCl: 1 — зона гомогенного белка; 2 — зона расположения белковых структур; 3 — гель; 4 — зона кристаллизации соли в белковом геле [25]. Увеличение  $\times 70$ .



**Рис. 9.** Соотношение концентраций BSA и NaCl в растворе (*a*) и ширина белковой зоны высохших капель соответствующих растворов (*b*): при изменении концентрации белка в 0,9% растворе NaCl (справа) и при изменении концентрации NaCl в 7% растворе BSA (слева).

измерение ширины зон гомогенного белка и белковых структур при различном соотношении белка и соли.

С ростом концентрации белка при одной и той же концентрации NaCl ширина указанных зон растет (рис. 9, *b*). Это находится в согласии с данными авторов [7], предложивших оценивать концентрацию белка в сыворотке крови по ширине белкового валика. Однако при повышении концентрации соли в белковом растворе одной и той же концентрации отмечается обратная зависимость — ширина зон уменьшается. Оказалось, что существенным параметром, влияющим на поверхностные свойства белково-солевых растворов, является соотношение концентраций белка и соли (рис. 9, *a*).

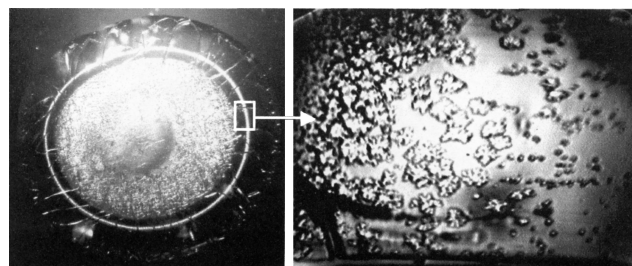
### 1.3. Фазовые переходы в жидкой фазе высохшей капли

Поскольку в начале высыхания капли жидкости на твердой подложке происходит вынос коллоидной фазы на периферию, соотношение компонентов в жидкой (внутренней) части капли меняется.

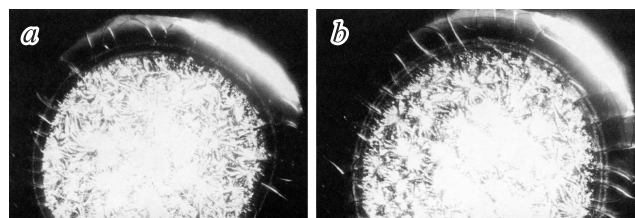
В работе [25] приведены оценки массовой доли альбумина, вынесенного на периферию капли при ее высыхании. Для раствора 7% BSA в 0,9% NaCl эта доля составляет около 70%. Вынесенный на периферию альбумин образует белковый валик, быстро отвердевающий и растрескивающийся, в то время как внутренняя часть

капли представляет собой жидкую фазу (рис. 5). При этом основная масса соли остается в растворе.

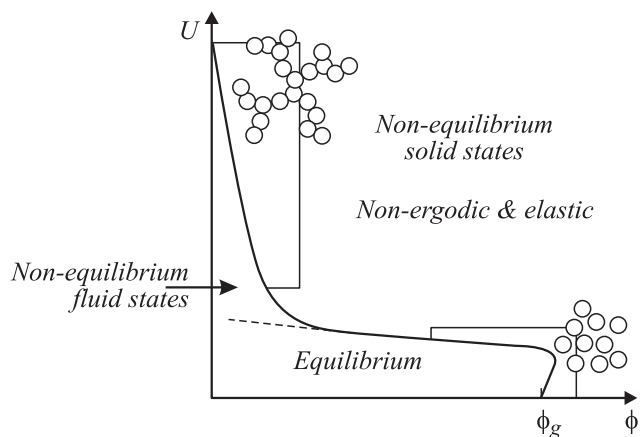
В результате испарения воды возрастает ионная сила раствора, а объемная доля альбумина снижается за счет вынесения на периферию. Силы притяжения между частицами растут за счет уменьшения радиуса Дебая и повышения плотности поверхностных зарядов. Радиус взаимодействия частиц уменьшается. Альбумин постепенно теряет гидратные оболочки, заряд молекул приближается к изоэлектрической точке [26–30], и раствор переходит в метастабильное состояние, за которым следует коагуляция [31] (рис. 10). Коллоидные частицы могут образовывать различные структуры — от коллоидного стекла, при очень высокой объемной доле коллоида и слабой силе взаимодействия между частицами — до коллоидных гелей, при очень малой объемной доле коллоида и большой силе притяжения между частицами [31]. Прежде чем образуется гель, коллоидные частицы формируют фрактальные кластеры, впоследствии объединяющиеся в пространственную решетку — гель. Аппроксимируя эти представления к процессам в высыхающей капле, можно предположить, что белковый валик по периферии капли (зона гомогенного белка, см. рис. 8) представляет собой коллоидное стекло, а кольцо белковых структур отражает мицеллообразование и построение фрактальных кластеров, переходящих в гель (рис. 11). Более подробно эти процессы рассмотрены в работе [25]. Любое отклонение от фрактального роста кластеров приводит к нарушению гелеобразования [32]. Учитывая существующую взаимосвязь между концентрацией соли и значением pH в растворах бел-



**Рис. 11.** Внешний вид высохшей капли раствора 7% BSA в 0.9% NaCl (увеличение  $\times 28$ , слева) и фрагмент зоны белковых структур при большем увеличении (увеличение  $\times 140$ , справа). В направлении от периферии к центру капли видны агрегаты белка, сначала — в виде отдельных округлых образований, затем — в виде фрактальных кластеров, переходящих в гель [27].



**Рис. 12.** Высушенные капли 7% BSA в 0.9% NaCl: *a* — контроль, *b* — с нагрузкой каприлатом.



**Рис. 10.** Диаграмма состояния коллоидных частиц с ближним потенциалом взаимодействия (по [31] с нашими изменениями).  $U$  — сила взаимодействия между частицами,  $\Phi$  — объем коллоидной фазы. Сплошная линия обозначает границу существования разупорядоченных твердофазных структур, пунктир — границу между равновесными и неравновесными состояниями. Выделенный участок сверху (при малой объемной фазе и сильном потенциале взаимодействия между частицами) обозначает область формирования геля. Выделенный участок снизу (при большом объеме коллоидной фазы и слабым потенциалом взаимодействия) обозначают область стеклования.

ков [30], следует ожидать, что сдвиг изоэлектрической точки альбумина при его нагрузке приведет к изменению кинетики коагуляции. Был проведен эксперимент с нагрузкой альбумина каприлатом<sup>1</sup> (объемное соотношение растворов 7% BSA в 0.9% NaCl и 1% каприлата в 0.9% NaCl равнялось 19:3). Капли объемом  $3 \mu\text{l}$  помещались на предметные стекла и высушивались на открытом воздухе при комнатных условиях. После высыхания в некоторых каплях удавалось рассмотреть два кольца белковых структур (рис. 12), соответствующих фазовым переходам нагруженного и ненагруженного альбумина. Очевидно, что в данном случае не весь альбумин прореагировал с каприлатом. Для решения подобных задач в настоящее время используются такие методы, как динамическое светорассеяние и дифференциальная сканирующая калориметрия [33].

Наличие в растворе 0.9% NaCl двух потенциально гелеобразующих компонентов — альбумина и желатина — приводит к их отдельному гелеобразованию в высыхающих каплях [34]. В высохших каплях сыворотки крови с помощью гистохимической окраски была выявлена крупноячеистая сеть гликопротеидов, расположенная на границе с воздухом, и мелкоячеистый гель альбумина [9].

Известно, что гликозаминогликаны (ГАГ) — гепарин, хондроитин, гиалуроновая кислота — являются линейными различно сульфатированными полисахаридами, не имеющими вторичной и третичной структур [35].

<sup>1</sup> Эксперимент проводился совместно с А.В. Николаевым (МФТИ).

По своим физико-химическим свойствам они являются биополиэлектролитами, образующими в растворе комплексы с протеинами — коацерваты [36]. Форма этих комплексов зависит от гибкости цепочки полиэлектролита и характера распределения зарядов на молекуле ГАГ и протеина, что, в свою очередь, определяется ионной силой и уровнем pH раствора [35,36]. Несомненно, характер комплексообразования между ГАГ и протеинами также вносит вклад в формирование морфологических особенностей высохших капель сыворотки крови.

На заключительной стадии испарения свободной воды происходит кристаллизация соли в преобразованной гелевой матрице [9,25].

## 2. Факторы, влияющие на морфогенез капли после испарения свободной воды

### 2.1. Растрескивание высохшей пленки на фрагменты

Исследованию механизмов трещинообразования в высыхающих коллоидах посвящен ряд работ [37–40]. В рамках настоящей статьи остановимся лишь на обсуждении механизмов формирования морфологической картины капли сыворотки крови после ее растрескивания.

Первое морфологическое описание структур высохшей на стекле капли сыворотки крови, насколько нам известно, относится к 1954 г. [41] (рис. 13). Ограниченные трещинами фрагменты высохшей пленки с округлыми образованиями посередине впоследствии получили разные названия у представителей различных школ: „полигональные камеры с заключенными в них пустотами“ [3], „конкреции и отдельности“ [7], „блоки (клетки) и ракушечные ядра“ [42]. Отмечено морфоло-



Рис. 13. Структуры высохшей капли сыворотки крови, образовавшиеся в результате растрескивания [41].

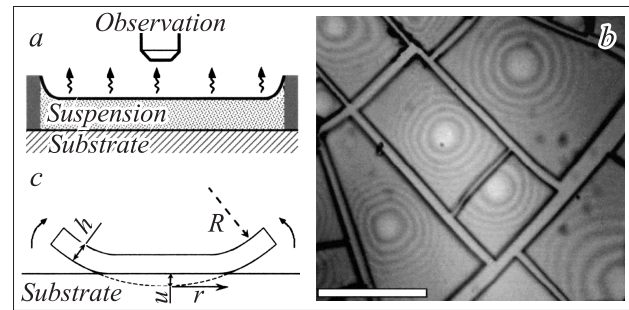
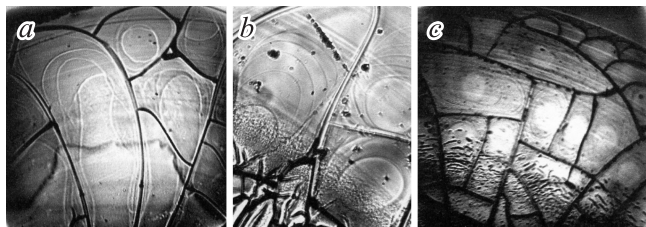


Рис. 14. Экспериментальное устройство (а) и внешний вид геля, разделенного трещинами на полигональные ячейки (b). Внутри каждой ячейки видны оптические интерференционные кольца, указывающие на проникновение воздуха в щели между гелем и подложкой. Воздух замещает испаряющийся растворитель в силу капиллярности. Светлое пятно в каждой ячейке является зоной прочной адгезии полимера к подложке (масштаб — 100  $\mu\text{m}$ ). Схема (с), показывающая отдельную ячейку (вид сбоку) с частично отстающими от подложки краями в результате изгибной деформации при высыхании [44].

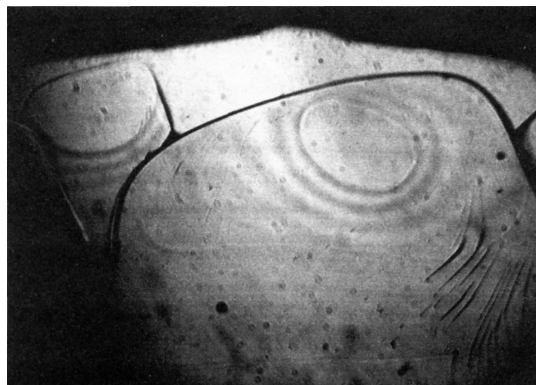
гическое сходство высохших водных растворов белков с клетками биологических тканей [42,43].

Высказано предположение, что образование подобных „клеток“ связано с процессом самоорганизации наноструктур белка и „автономностью работы белка, в котором протекают конкурентно активные автоволновые процессы с наиболее высокой частотой колебаний, которые подавляют морфологию других веществ“ [43, с. 110]. Концентрические кольца вокруг округлых образований, возникающие при высыхании пленки, трактуются как „автоволны“ [23] или „локальные концентрационные волны чередующихся солевых и белковых скоплений“ [7, с. 106].

В работе [44] приведены экспериментальные данные и дано аргументированное объяснение механизма образования „клеток“ и „ядер“ в высыхающем коллоидном геле. Простота и очевидность этого объяснения не оставляет места фантазиям. Исследованная модельная система представляла собой водную суспензию латекса (диаметр частиц 15 nm) при исходной объемной доле коллоидной фазы 30%. Суспензия помещалась в плоскую кювету диаметром 10 mm, дно которой было стеклянным, а стенки выполнены из плексигласа. Процесс гелеобразования и последующего высыхания исследовался под микроскопом (рис. 14). Согласно полученным данным, причиной растрескивания пласта является развитие механических деформаций в результате его сжатия при высыхании, с одной стороны, и прочной адгезии к подложке — с другой. Характер распространения трещин строго зависит от толщины слоя геля. Высыхание отдельной ячейки происходит в основном по ее границам — через трещины. Развивающаяся конкуренция между изгибной деформацией эластичного геля (границы ячейки высыхают и сжимаются быстрее, чем середина) и адгезией к подложке является движу-



**Рис. 15.** Этапы формирования „клеток и ядер“ в высыхающих каплях яичного белка (a), раствора 7% BSA в 0.9% NaCl (b) и сыворотки крови (c).



**Рис. 16.** Интерференционные кольца в высыхающей капле яичного белка.

шей силой постепенного отставания краев ячейки от субстрата. По мере отставания краев испаряющийся растворитель на границе „гель–подложка“ замещается воздухом, что сопровождается появлением интерференционных колец. Область адгезии постепенно становится округлой, и процесс останавливается, достигнув равновесия. Так образуются „ядра в клетках“.

Сравнив описанную динамику с наблюдениями за высыхающими каплями сыворотки крови, яичного белка и растворов альбумина, можно прийти к заключению, что формирование морфологической картины „клеток и ядер“ происходит по тем же законам (рис. 15,16).

## 2.2. Механизм образования спиральных трещин

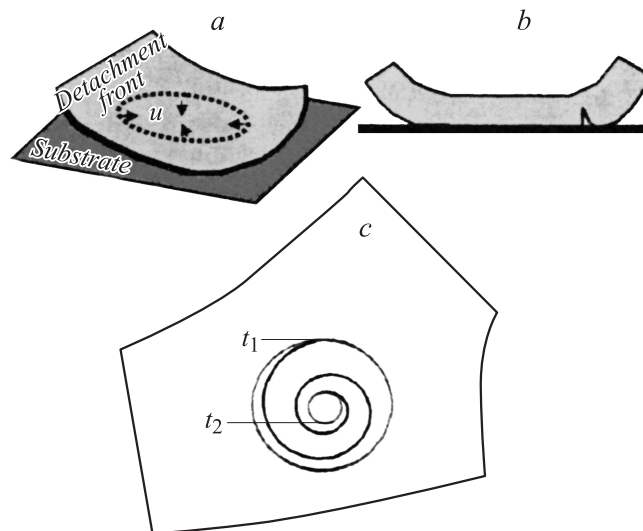
Универсальность появления спиральных структур в живой природе была отмечена в работе [42]. Там же описано образование спиральных трещин („ракушечных ядер“) в растворах белков при их высыхании (рис. 17). Формирование спиральных трещин в высыхающем силиконовом геле и пленках преципитата наблюдалось также в работах [45–48].

Предложен механизм образования спиральных структур в высыхающих растворах белка в рамках гипотезы о возникновении квазижидкого кристалла (нематика), для которого отсутствует плоскость симметрии „по некото-

рым причинам“ [40, с. 119]. Возможность образования жидкого кристалла аргументируется „присутствием течения жидкости от центра к периферии, в результате которого кластеры белка становятся вытянутыми вдоль течения, и среда приобретает свойства жидкокристаллической фазы“ [40, с. 119]. Возникновение центробежных течений в высыхающих каплях коллоида действительно доказано [20,21]. Однако спиральные трещины особенно хорошо образуются в высыхающем слое белка, толстым слоем заполняющего чашку Петри (см. рис. 16). При



**Рис. 17.** Образование спиральных трещин в высыхающем яичном белке, помещенном в чашку Петри. Увеличение  $\times 28$ .



**Рис. 18.** Механизм образования спиральных трещин [48]: (a) после исходного растрескивания пленки осадка края каждого фрагмента поднимаются в результате высыхания, образуя сжимающийся фронт открепления от подложки; (b) образование первичной трещины вдоль фронта открепления; (c) распространение фронта за время от  $t_1$  к  $t_2$  приводит к развитию спиральной трещины, направленной внутрь фрагмента.

этом никаких предпосылок для развития центробежных течений не возникает, поскольку отсутствует „феномен капли кофе“ (см. разд. 1.1).

Представленные авторами иллюстрации также выполнены на растворах белка, высушенного в большом объеме в чашке Петри. Поэтому правомерность применения данной гипотезы для объяснения механизма образования спиральных трещин вызывает у нас сомнение. Более того, по нашим наблюдениям, спиральные трещины в высыхающем белке возникают не в жидкой фазе, а после растрескивания образовавшейся твердотельной полимерной пленки.

Описание механизма подобного процесса приводится в работе [48] на примере высыхающих преципитатов неорганических солей в чашке Петри. Авторы подчеркивают, что факт образования спиральных трещин во фрагментах растрескавшейся пленки преципитата не зависит от его природы и связан с развитием механических деформаций (рис. 18). Можно предположить, что возникновение первой трещины, дающей начало спирали, происходит по достижении определенного порога потери эластичности высыхающей пленки.

## Заключение

Структурная эволюция высыхающих капель биологических жидкостей представляет собой сложный многоэтапный процесс, в котором условно можно выделить две стадии: события, происходящие во время испарения свободной воды, и структурообразование, связанное с испарением рыхлосвязанной воды.

К структурообразующим этапам первой стадии относятся:

1) взаимодействие жидкости с подложкой — при условии смачивания, образование линии прикрепления к субстрату и развитие центробежного течения капиллярной природы;

2) образование стеклообразного белкового валика по периферии капли;

3) распределение растворенных компонентов в соответствии с их поверхностными свойствами и образование адсорбционных слоев по границам раздела фаз;

4) каскад фазовых переходов белка — от мицелл и коацерватов до геля (гелей, образованных разными компонентами);

5) кристаллизация соли (солей) в гелевой матрице.

Существенными для этой стадии управляющими физическими процессами являются также давление пара над жидкостью, скорость диффузии компонентов и течения Марангони [8], не рассматриваемые в рамках данной статьи. При некоторых заболеваниях изменение физических свойств адсорбционного слоя на границе с воздухом в каплях сыворотки крови может приводить к возникновению „морщин“ на поверхность капель или к образованию „двухэтажных“ капель.

К структурообразующим этапам второй стадии относятся:

1) макрорастрескивание высохшей полимерной пленки вследствие развития изгибной деформации (образование „ромашки“ [40]);

2) вторичное деление „ромашки“ поперечными трещинами на отдельные фрагменты, имитирующие структуру „клеток с ядрами“ в результате той же изгибной деформации;

3) образование спиральных трещин внутри „ядер“ как результат снижения эластичности пленки и развития сил механической деформации, направленных внутрь „ядра“.

Возникновение узора трещин в виде центрально-симметричной „ромашки“ в капле сыворотки крови характерно для здоровых людей. Хаотичное растрескивание капель при различных заболеваниях, по-видимому, связано с патологическим комплексообразованием, нарушающим гомогенность полимерной пленки.

Таким образом, рассмотрение структурной эволюции высыхающих капель биологических жидкостей с позиций физической химии растворов, физики полимеров, механики и материаловедения позволяет объяснить феноменологию процесса на основе простых и понятных физических явлений.

Работа выполнена при частичной поддержке грантов по программе ОФН РАН „Фундаментальные проблемы нелинейной динамики“ и АФГИР RMA 10214-BNL-36943.

## Список литературы

- [1] *Ратис Е.Г.* Письма в ЖТФ. 1988. Т. 14. Вып. 17. С. 1560.
- [2] *Ратис Е.Г.* // Вестник офтальмологии. 1976. Т. 4. С. 62.
- [3] *Савина Л.В.* // Лаб. дело. 1987. Т. 8. С. 576.
- [4] *Савина Л.В., Гольфельд Н.Г., Кострова Ю.А.* // Офтальм. журнал. 1987. Т. 6. С. 353.
- [5] Кристаллографические методы исследования в медицине. Сб. научн. тр. 1-й науч.-практич. конф. Москва: МОНКИ, 1997. 170 с.
- [6] *Савина Л.В.* Кристаллоскопические структуры сыворотки крови здорового и больного человека. Краснодар: Сов. Кубань, 1999. 96 с.
- [7] *Шабалин В.Н., Шатохина С.Н.* Морфология биологических жидкостей человека. М.: Хризостом, 2001. 300 с.
- [8] *Тарасевич Ю.Ю.* // УФН. 2004. Т. 174. № 7. С. 779.
- [9] *Яхно Т.А., Яхно В.Г., Санин А.Г.* и др. // ЖТФ. 2004. Т. 49. Вып. 8. С. 1055.
- [10] *Яхно Т.А., Казаков В.В., Санин А.Г.* и др. // ЖТФ. 2007. Т. 77. Вып. 4. С. 119.
- [11] *Яхно Т.А., Казаков В.В., Санин А.Г.* и др. // ЖТФ. 2007. Т. 77. Вып. 4. С. 123.
- [12] *Яхно Т.А., Яхно В.Г., Соколов А.В.* // Биофизика. 2005. Т. 50. № 4. С. 726.
- [13] *Good R.J. and Koo M.N.* // J. Colloid Interface Sci. 1979. Vol. 71. N 2. P. 283.
- [14] *Gaydos J. and Neumann A.W.* // J. Colloid Interface Sci. 1987. Vol. 120. N 1. P. 76.



- [15] *Li D. and Neumann A.W.* // *Colloids Surf.* 1990. Vol. 43. P. 195.
- [16] *Fujimoto H., Shiraishi H., Hatta N.* // *Int. J. Heat and Mass Transfer.* 2000. Vol. 43. P. 1673.
- [17] *Vafaei S., Pdvski M.Z.* // *Adv. in Colloid and Interface Sci.* 2005. Vol. 113. P. 133.
- [18] *Kumar G., Prabhu K.N.* // *Adv. in Colloid and Interface Sci.* 2007. Vol. 133. P. 61.
- [19] *Шукин Е.Д.* Коллоидная химия. М.: Высш. шк., 2004. 445 с.
- [20] *Deegan R.D., Bakajin O., Dupont T.F. et al.* // *Phys. Rev. E.* 2000. Vol. 62. N 1. P. 756.
- [21] *Deegan R.D.* // *Phys. Rev. E.* 2000. Vol. 61. N 1. P. 475.
- [22] *Popov Y.* // *Phys. Rev. E.* 2005. Vol. 71. P. 036 313.
- [23] *Раниц Е.* // *ЖТФ.* 2007. Т. 77. Вып. 6. С. 109–115.
- [24] *Яхно Т.А., Яхно В.Г., Санин А.Г. и др.* // *Нелинейный мир.* 2007. № 1–2, С. 47.
- [25] *Yakho T.* // *J. Colloid Interface Sci.* 2008. Vol. 318. P. 225.
- [26] *Liang Y., Hilal N., Langston P., Starov V.* // *Adv. in Colloid and Interface Sci.* 2007. Vol. 134–135. P. 151.
- [27] *Zhao H.* // *Biophysical Chemistry.* 2006. Vol. 122. P. 157.
- [28] *Wu K.L. and Lai S.K.* // *Langmuir.* 2005. Vol. 21. P. C8.
- [29] *Chang B.H., Bae Y.C.* // *Biophysical Chemistry.* 2003. Vol. 101. P. 523.
- [30] *Bostrom M., Williams D.R.M., Ninham B.W.* // *Current opinion in colloid and interface science.* 2004. Vol. 9. P. 48.
- [31] *Trappe V., Sandkuhler P.* // *Current opinion in colloid and interface science.* 2004. Vol. 8. P. 494.
- [32] *Manley S., Cipelletti L., Trappe V. et al.* // *Phys. Rev. Lett.* 2004. Vol. 93. N 10. P. 108 302.
- [33] *Bulone D., Martorana V., San Biagio P.L.* // *Biophysical Chemistry.* 2001. Vol. 91. P. 61.
- [34] *Яхно Т.А., Санин А.Г., Яхно В.Г.* // *Медицина в зеркале информатики.* М.: Наука, 2008. С. 63.
- [35] *Tripp B.C., Magda J.J., Andrade J.D.* // *J. Colloid and Interface Sci.* 1995. Vol. 173. P. 16.
- [36] *Kaibara K., Okazaki T., Bohidar H.B., Dubin P.L.* // *Biomacromolecules,* 2000. Vol. 1. P. 100.
- [37] *Annarelli C., Fornazero J., Bert J., Colombania J.* // *Eur. Phys. J. E.* 2001. Vol. 5. P. 599.
- [38] *Rauchard L., Allain C.* // *Phys. Rev. E.* 2003. Vol. 68. P. 052 801.
- [39] *Rauchard L., Allain C.* // *Europhys. Lett.* 2003. Vol. 62(6). P. 897.
- [40] *Гольбрайх Е., Раниц Е.Г., Мусеев С.С.* // *ЖТФ.* 2003. Т. 73. Вып. 10. С. 116.
- [41] *Von Koch C.* // *Colloid & Polimer Science.* 1954. Vol. 138. N 2. P. 81.  
(<http://www.springerlink.com/content/u5637331460m7047/fulltext.pdf>).
- [42] *Раниц Е.* Блок и жизнь (самоорганизация, самосборка и симметрия наноструктурных супрамолекулярных пленок белка). Иерусалим: Филобиблон, 2003. 200 с.
- [43] *Раниц Е.* // *ЖТФ.* 2005. Т. 75. Вып. 6. С. 107.
- [44] *Rauchard L.* // *Europhys. Lett.* 2006. Vol. 74(1). P. 188.
- [45] *Hull D.* *Fractography.* Cambridge: Cambridge University Press, 1999. Vol. 3. P. 70.
- [46] *Leung K.-T., Jozsa L., Ravasz M. and Neda Z.* // *Nature.* London, 2001. Vol. 410. P. 166.
- [47] *Xia Z.C., Hutchinson J.W.* // *J. Mect. Phys. Solids.* 2000. Vol. 48. P. 1107.
- [48] *Neda Z., Leung K.-T., Jozsa L. and Ravasz M.* // *Phys. Rev. Lett.* 2002. Vol. 88. N 9. P. 095 502.