

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования

ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations

© А.С. Пушкин, А.В. Мартынов, А.В. Арутюнян, Э.В. Леонидович, Д.П. Пискунов, А.В. Яковлева, В.С. Эмануэль, А.А. Рошковская, 2023
УДК 616.61-008.64-036.12-073.27 : 612.398.31

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-32-43
EDN: FHFLHZ

ДИНАМИКА БИОФИЗИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК АЛЬБУМИНА У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

*Александр Сергеевич Пушкин^{1✉}, Алексей Владимирович Мартынов²,
Александр Владимирович Арутюнян³, Владимир Леонидович Эмануэль⁴,
Дмитрий Павлович Пискунов⁵, Анастасия Владимировна Яковлева⁶,
Владимир Сергеевич Эмануэль⁷, Александра Антоновна Рошковская⁸*

^{1,4,6-8} Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

^{1,4,5} Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница №2», Санкт-Петербург, Россия;

² Обособленное подразделение ООО «ЭМСИПИ-МедиКейр», г. Санкт-Петербург, г. Колпино, Россия;

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Россия

¹ pushkindoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2875-9521>.

² aleschka2905@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3377-5374>.

³ arut61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2310-1686>.

⁴ vladimirem1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>.

⁵ dmi6141@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9752-2539>.

⁶ gi_ns@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6663-7045>

⁷ <https://orcid.org/0000-0002-9938-247X>

⁸ rosh00@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4482-061X>

РЕФЕРАТ

Одним из компонентов метаболизма, выполняющего многогранные функции в гомеостазе, является альбумин крови. Молекула альбумина имеет выраженную гидрофильность, благодаря чему играет важную роль в поддержании онкотического давления крови. Таким образом, расширение знаний о взаимосвязях традиционной биохимической информации о концентрации альбумина и биофизических свойствах его дериватов дополняет представление о фармакологическом влиянии трансфузий альбумина. **ЦЕЛЬ.** Изучение биофизических свойств альбумина у лиц с заболеваниями почек, находящихся на программном гемодиализе. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 29 пациентов с хронической болезнью почек, получавших лечение программным бикарбонатным гемодиализом, в среднем, в течение 110 мес. Для оценки состояния пациентов использовался комплекс лабораторных исследований, включавший гематологическое исследование на анализаторах «Beckman Coulter»; клиническую оценку нутриционного статуса на основе данных анализа историй болезни; оценку коллоидно-осмотического давления крови путем расчета, а также путем прямого измерения на онкометре BMT 923; измерения размера частиц в плазме крови методом динамического светорассеяния на спектрометре Photocor Compact-Z. Статистический анализ материала выполняли с использованием пакета программ Statistica for Windows v.6.0. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Усреднённый коэффициент корреляции онкотического давления составил 0,94 для общего белка и 0,90 для альбумина. Измерение коллоидно-осмотического давления показало значимый прирост давления в каждой из постдиализных проб. Гидродинамический радиус альбуминового пика для додиализного образца существенно выше, что возможно свидетельствует об изменении сорбционных свойств поверхности альбумина. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Расчет онкотического давления по концентрации общего белка, как правило, обеспечивает клинические потребности, однако, при существенной концентрации токсичных веществ возможны клинические ситуации, при которых констатируется умеренное снижение концентрации «общего белка» крови, следовательно, и основного онкотического компонента – альбумина, но наблюдается развитие выраженного отека, обусловленного существенным снижением онкотического давления в следствии конформационного изменения молекул альбумина. В таких ситуациях необходимо прямое определение онкотического давления крови.

Ключевые слова: альбумин, онкотическое давление, гидродинамический радиус, диализ

Для цитирования: Пушкин А.С., Мартынов А.В., Арутюнян А.В., Эмануэль В.Л., Пискунов Д.П., Яковлева А.В., Эмануэль В.С., Рошковская А.А. Динамика биофизических характеристик альбумина у пациентов на программном гемодиализе. *Нефрология* 2023;27(3):32-43. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-32-43. EDN: FHFLHZ

DYNAMICS OF BIOPHYSICAL CHARACTERISTICS OF ALBUMIN IN PATIENTS ON PROGRAMMED HEMODIALYSIS

Alexandr S. Pushkin^{1✉}, Alexey V. Martynov², Alexandr V. Arutyunyan³,
Vladimir L. Emanuel⁴, Dmitry P. Piskunov⁵, Anastasiia V. Iakovleva⁶,
Vladimir S. Emanuel⁷, Alexandra A. Roshkovskaya⁸

^{1,4,6-8} First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

^{1,4,5} City Multidisciplinary Hospital No. 2, Saint-Petersburg, Russia;

² Separate subdivision of EMCPI-Medicaid LLC, St. Kolpino, Russia;

³ Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov, NRC «Kurchatov Institute», Gatchina, Russia

¹ pushkindoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2875-9521>.

² aleschka2905@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3377-5374>.

³ arut61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2310-1686>.

⁴ vladimirem1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>.

⁵ dmi6141@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9752-2539>.

⁶ gi_ns@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6663-7045>

⁷ <https://orcid.org/0000-0002-9938-247X>

⁸ rosh00@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4482-061X>

ABSTRACT

BACKGROUND. One of the components of the metabolome that performs multifaceted functions in homeostasis is blood albumin. The albumin molecule has a pronounced hydrophilicity, due to which it plays an important role in maintaining oncotic blood pressure. Thus, the expansion of knowledge about the interrelationships of traditional biochemical information about the concentration of albumin and the biophysical properties of its derivatives complements the idea of the pharmacological effect of albumin transfusions. **THE AIM:** to study of the biophysical properties of albumin in patients with chronic kidney disease on programmed hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 29 patients with chronic renal failure treated with programmed bicarbonate hemodialysis for an average of 110 months. To assess the condition of patients, a complex of laboratory studies was used, including hematological examination on Beckman Coulter analyzers; clinical assessment of nutritional status based on data from the analysis of medical histories; assessment of colloidal osmotic blood pressure by calculation, as well as by direct measurement on a BMT 923 oncometer; measurement of particle size in blood plasma by dynamic light scattering on a Photocor Compact spectrometer - Z. Statistical analysis of the material was performed using the Statistica for Windows v.6.0 software package. The null statistical hypothesis of the absence of differences and connections was rejected at $p < 0.05$. **RESULTS.** The average correlation coefficient of oncotic pressure was 0.94 for total protein and 0.90 for albumin. Measurement of colloidal osmotic pressure showed a significant increase in pressure in each of the postdialysis samples. The hydrodynamic radius of the albumin peak for the predialysis sample is significantly higher, which may indicate a change in the sorption properties of the albumin surface. **CONCLUSION.** The calculation of oncotic pressure by the concentration of total protein, as a rule, provides clinical needs, however, with a significant concentration of toxins, clinical situations are possible in which a moderate decrease in the concentration of the "total protein" of the blood is detected, hence the main oncotic component – albumin is noted but there is a development pronounced edematous syndrome due to a significant decrease in oncotic pressure as a result of a conformational change in albumin molecules. In such situations, it is necessary to directly determine the oncotic pressure of the blood.

Keywords: albumin, oncotic pressure, hydrodynamic radius, dialysis

For citation: Pushkin A.S., Martynov A.V., Arutyunyan A.V., Emanuel V.L., Piskunov D.P., Iakovleva A.V., Emanuel V.S., Roshkovskaya A.A. Dynamics of biophysical characteristics of albumin in patients on programmed hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(3):32-43. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-32-43. EDN: FHFLHZ

*«Когда мы увидим рисунок функции –
это будет революция в биологии и медицине»
Донад Саркисов*

ВВЕДЕНИЕ

Лабораторные технологии, как правило, проводят исследования тех или иных компонентов (аналитов) биологических жидкостей, полученных из организма человека (например плазма, сыворотка крови) и включают различные предварительные процедуры, химические реакции для их верификации. Иначе говоря, исследуется реакционная проба, которая отражает состав био-

логического материала, при этом биофизические методы отражают свойства полидисперсных нативных биологических жидкостей [1].

Одним из компонентов метаболизма, выполняющего многогранные функции в гомеостазе, является альбумин крови. Молекула альбумина (АЛБ) состоит из единственной полипептидной цепи, включающей 585 аминокислотных остатков, а молекулярная масса альбумина, рассчитанная по аминокислотному составу, составляет 66 439 дальтон [2]. Третичная структура молекулы обеспечивается гидрофобными взаимодействиями, кроме того, существенный вклад в под-

держание нативной конформации вносят 17 дисульфидных связей, которые образуются между 34 из 35 остатков цистеина. Одна восстановленная сульфгидрильная группа цистеина-34 (SH-группа) остается в свободном состоянии и именно это отличает АЛБ от других белков плазмы крови и сообщает ему многие уникальные, в том числе, антиоксидантные свойства. Это одни из наиболее хорошо растворимых белков плазмы, что объясняется большим количеством способных к ионизации групп на поверхности его молекулы. Молекула АЛБ имеет выраженную гидрофильность, благодаря чему играет важную роль в поддержании онкотического давления крови. Уникальная способность сывороточного АЛБ связывать обширный круг органических и неорганических лигандов определяет его транспортную функцию. В результате взаимодействия с разнообразными лигандами молекула АЛБ претерпевает изменения (конформационные или изменения заряда), которые зависят от химических свойств связываемых веществ и характера образующихся связей. При этом происходят изменения физико-химических свойств как белка, так и самих лигандов. По количеству SH-групп в расчете на молекулу АЛБ можно косвенно судить о конформации его глобулы и образовании ковалентных связей с различными лигандами через тиоловую группу [3].

О возможности изменений физико-химических свойств и конформационного состояния альбумина при заболеваниях почек свидетельствуют работы А.Д. Кожевникова и соавт. [4]. По мнению этих авторов, усиленное связывание мочевины альбумином при хроническом гломерулонефрите (ХГН) меняет конформацию молекулы белка и предохраняет его от воздействия протеаз. Кроме того, в этой работе показано наличие сдвига спектров флюоресценции альбумина у больных с ХГН в коротковолновую область, что трактуется как изменение третичной и вторичной структуры белка [5]. При изучении хронической уремии было доказано, что причиной уменьшения связывающей способности альбумина является накопление в крови низкомолекулярных соединений, блокирующих центры связывания по конкурентному механизму [6].

Прогрессирующая потеря функции почек у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) связана с задержкой различных метаболитов, обладающих токсическим действием на органы и системы, формируя уремический синдром [7]. Несмотря на то, что уремические токсины (УТ), связанные с белками (УТСБ), имеют молекулярную массу менее 500 Да, их трудно удалить с по-

мощью большинства диализных методик из-за большого общего размера комплекса белок–токсин. Поэтому концентрации УТСБ в сыворотке остаются практически неизменными при терминальной почечной недостаточности (ТПН) [8].

В связи с УТ чаще всего вступает альбумин, который является одним из важнейших белков плазмы. По мере прогрессирования ХБП его физико-химические свойства претерпевают большие изменения: уменьшаются суммарный электрический заряд и размер гидратной оболочки белковой молекулы, происходит изменения конформации. По мере перегрузки УТ происходит уменьшение сорбционной ёмкости альбумина и его антитоксических свойств [9].

УТСБ циркулируют в кровотоке в виде связанной и несвязанной (свободной) фракций. Биологическое действие УТСБ проявляется только у свободной фракции. Связывание УТ с белками плазмы является обратимым и подчиняется закону действия масс, причем степень связывания зависит от концентрации белка и УТ, констант скорости ассоциации и диссоциации, а также наличия любых потенциальных конкурентных связывающих веществ. Комплекс белок–токсин (связанная фракция) остается в организме до тех пор, пока несвязанная форма не выводится из организма, после чего связанная фракция медленно высвобождается для поддержания равновесия [10, 11].

Элиминация свободных фракций большинства УТСБ из организма в норме происходит только путем канальцевой секреции. Данный процесс адекватно не обеспечивается методами гемодиализа, поэтому очень важно наличие остаточной функции почек (ОФП), при том что некоторые из секретируемых УТСБ достигают аномально высоких уровней в плазме задолго до начала гемодиализа (ГД) [12].

Установлена возможность использования функциональных количественных параметров степени лигандизации альбумина – эффективной концентрации альбумина (ЭКА), резерва связывания альбумина, как дополнительных факторов, отражающих качество гемодиализа. При увеличении ЭКА более чем на 20 % гемодиализ оценивают как адекватный, при увеличении на 10–20 % – удовлетворительный, а менее 10 % – неудовлетворительный [13].

Расширение знаний о взаимосвязях традиционной биохимической информации о концентрации АЛБ и биофизических свойствах его дериватов дополняет представление о фармакологическом влиянии трансфузий альбумина.

Целью настоящего исследования явилось изучение биофизических свойств альбумина у лиц с заболеваниями почек, находящихся на программном гемодиализе. Эта модель выбрана в связи с тем, что в процессе гемодиализа происходят существенные изменения параметров гомеостаза за короткий период времени.

Задачи исследования:

1. Валидация метода онкометрии на основе измерения коллоидно-осмотического давления плазмы крови с применением полунепроницаемой мембраны.

2. Изучение величины онкотического давления при моделировании уровня ксенобиотиков.

3. Изучение изменений онкотического давления крови на клинической модели: модуляции параметров гомеостаза при проведении сеанса гемодиализа.

4. Оценка изменений конформации молекулы альбумина, в частности размера гидратной оболочки методом динамического светорассеивания при проведении сеанса гемодиализа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 29 пациентов (18 мужчин и 11 женщин) с ХБП С5Д, получавших лечение регулярным бикарбонатным гемодиализом, в среднем в течение 110 мес.

Средний возраст больных составил 47,1 (44,2; 49,3) года. Причиной развития тПН послужили следующие заболевания: хронический гломерулонефрит, морфологический не верифицированный; аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек; АНЦА-васкулит; синдром Альпорта; системный геморрагический васкулит Шенлейна–Геноха.

Все больные с тПН получали лечение гемодиализом в стандартном режиме – 3 раза в неделю по 4 ч на аппаратах «Dialog+». Средняя длительность ГД-терапии составила 110,3 мес; «доза диализа» (КТ\V) – 1,1.

В табл. 1 представлены основные клинико-лабораторные параметры пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

Для оценки состояния пациентов использовался комплекс лабораторных исследований, включавший в себя гематологическое исследование на анализаторах «Beckman Coulter», включая: количество эритроцитов (RBC), количество лейкоцитов (WBC), гемоглобин (HGB), гематокрит (HCT), средний объем эритроцитов (MCV), средний объем тромбоцитов (MPV), количество тромбоцитов (PLT), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), среднюю кон-

Таблица 1 / Table 1

Клинико-лабораторные параметры гемодиализных пациентов Clinical and laboratory parameters of hemodialysis patients

Показатель	Значения
Пол, М/Ж	18/11
Возраст, годы	47,1 (44,2; 49,3)
Длительность ГД-терапии, мес	110,3 (95,8; 114,1)
Гемоглобин, г/л	106,3 (94,3; 118,8)
Общий белок, г/л	63,4 (55,7; 68,2)
Альбумин, г/л	35,4 (32,5; 38,7)
Холестерин, г/л	3,9 (3,2; 4,5)
С-реактивный белок, мг/л	20,1 (14,6; 24,1)
Ферритин, мкг/л	438,7 (347,4; 526,8)
Креатинин крови, ммоль/л	1183,3 (879,2; 1345,4)
Мочевина крови, ммоль/л	26,6 (19,6; 29,3)
«Доза диализа», КТ\V	1,1 (0,9; 1,2)
Паратгормон, пг/мл	680,9 (548,4; 725,3)
Кальций общий, ммоль/л	2,1 (1,9; 2,3)
Калий, ммоль/л	5,6 (5,1; 5,9)

центрацию гемоглобина в эритроците (MCHC), ширину распределения эритроцитов по объёму (RDW); биохимические исследования, включая: общий белок, креатинин, мочевины, СРБ, альбумин, холестерин, ферритин, паратгормон, кальций общий; калий.

Клиническую оценку нутриционного статуса проводили на основе данных анализа историй болезни и этапных эпикризов.

Материалом исследования являлась плазма крови, взятая из артериовенозной фистулы при подключении к диализному аппарату, до гемодиализа и в конце процедуры гемодиализа. Кровь центрифугировали со скоростью 1500 об/мин в течение 10 мин.

Коллоидно-осмотическое давление крови оценивалось путем расчета по концентрации общего белка и альбумина [14], а также путем прямого измерения на онкометре BMT 923 производства «BMT MESSTECHNIK GMBH» с учетом факторов, влияющих на величину коллоидно-осмотического давления (гемолиз и интерферирующее влияние свободного билирубина).

Измерения размера частиц в нативной биологической жидкости (плазме крови) проводились методом динамического светорассеяния (DLS) на спектрометре «Photocor Compact-Z» (ООО «Фотокор», Россия).

Метод динамического светорассеяния основан на взаимодействии монохроматического когерентного излучения со светорассеивающими частицами исследуемой жидкости. Информация обо всех динамических процессах в изучаемой

системе содержится в спектре флуктуаций света, рассеянного на частицах в растворе. Спектр (или корреляционная функция) флуктуаций фототока на выходе фотоприемника совпадает со спектром рассеянного света и описывается лоренцианом (или в случае корреляционной функции экспонентой). Полуширина кривой прямо пропорциональна среднему коэффициенту диффузии – D . По величине среднего коэффициента диффузии, по формуле Эйнштейна–Стокса определяется средний гидродинамический радиус частиц – R_h . Для оценки флуктуаций фототока рассеивающих частиц разных размеров, составляющих полидисперсные жидкости, используется суммирование лоренцианов для рассеивающих частиц с определенными гидродинамическими радиусами. Решение обратной задачи методом регуляризации позволяет восстановить из спектра флуктуаций фототока гистограмму распределения частиц по размерам (гистограмма субфракционного состава), в которой ось абсцисс калибруется в единицах размера (в нанометрах), а по оси ординат фиксируется вклад в общее рассеяние образца частиц данного размера в процентах [9]. Метод регистрирует образование макромолекулярных комплексов в сложных биологических системах, не прибегая к фракционированию или иным действиям, нарушающим нативные условия, в которых происходит комплексообразование [15].

С целью выделения областей седиментации использовалась препаративная ультрацентрифуга «Optima™ L-90K» («Beckman Coulter»).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики. Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (X), средней ошибки среднего значения (t). Для сравнения двух групп применяли U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Для сравнения парных (сопряженных) выборок использовали парный T-критерий Вилкоксона. Использовали также t-критерий Стьюдента и методы корреляционного анализа (t-критерий Кендела). Для расчетов использовали пакет программ прикладного статистического анализа («Statistica for Windows v. 6.0»). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Метод измерения коллоидно-осмотического давления основан на работе полупроницаемых

мембран, которые хорошо проницаемы для воды и веществ с молекулярной массой до нескольких тысяч дальтон, но не проницаемы для коллоидов, например, белков плазмы крови.

После калибровки онкометра раствором 5 % человеческого альбумина (КОД 18 – 21 мм рт. ст.), определялось коллоидно-осмотическое давление на мембране с пропускной способностью молекулярных частиц менее 20 000 Да. Измерительная камера онкометра разделена на два отдельных отсека: эталонная камера и камера для образцов. Контрольная камера заполнена физиологическим раствором. Образец плазмы крови стремится уравновесить различные концентрации коллоида в обеих камерах и вытягивает физиологический раствор из контрольной камеры в камеру образца. Это возможно до тех пор, пока результирующий вакуум в контрольной камере не достигнет определённого предела, который тем выше, чем больше макромолекул присутствует в образце. Эта предельная разница давлений между камерой пробы и эталонной камерой является коллоидно-осмотическим давлением, или КОД образца, онкометр отражает КОД в мм рт. ст. [16].

Валидация аналитических характеристик технологии онкометрии проведена на анализаторе «Architect 8000c» («Abbott»). Оценку аналитических характеристик онкометра провели путем измерения онкотического давления модельных растворов, приготовление которых обеспечено гравиметрическим методом из 10 % человеческого альбумина.

Из положений математической статистики следует, что для того, чтобы выборка результатов повторных измерений объемом n была представительной, а полученные выборочные значения аналитических характеристик являлись надежными оценками их истинных значений, число n должно быть не менее 20. Это предусмотрено и отечественными правилами [17, 18]. Концентрации в модельных растворах в 5 % и 10 % альбумина выбраны исходя из того, 5 % раствор соответствует физиологической концентрации альбумина в плазме крови здорового человека [19] и, следовательно, нормальным значениям онкотического давления. Увеличение концентрации альбумина вдвое обеспечивает достоверное по-

Таблица 2 / Table 2

Показатели построения калибровочной кривой

Indicators of the calibration curve construction

Показатель	5 %	10 %
Среднее	X	Y

вышение онкотического давления, что позволяет использовать результаты этих измерений для построения градуировочной кривой (табл. 2).

Расчет коэффициентов вариации измерения онкотического давления в модельных растворах альбумина составил для 5 % – 2,30 %, а для 10 % – 2,38 %. Оценку этих результатов необходимо проводить, опираясь на данные биологической вариации базисного параметра, определяющего онкотическое давление плазмы крови – концентрации альбумина [20]: коэффициент внутрииндивидуальной вариации $CV_i = 3,1\%$; коэффициент межиндивидуальной вариации $CV_g = 4,2\%$.

Референтным диапазоном онкотического давления (КОД) принято считать значения от 21 до 25 мм рт. ст. [21]. Для расчета КОД (мм рт. ст.) используют, как правило, концентрацию общего белка (ОБ) крови: $КОД = ОБ (г/л) \times 0,33$; Например, *общий белок – 60 г/л. КОД (мм рт. ст.) = 60 × 0,33 = 19,8*

В табл. 3 и 4 представлены результаты корреляционной связи онкотометрии и концентраций

альбумина и общего белка при различных диапазонах концентраций аналитов.

В пределах референсных значений аналитов (см. табл. 3) коэффициент корреляции составил 0,83 для общего белка и 0,85 – для альбумина. На низких значениях (см. табл. 4) коэффициент корреляции составил 0,88 для общего белка и 0,80 – для альбумина. Усреднённый коэффициент корреляции составил 0,94 для общего белка и 0,90 – для альбумина.

По результатам оценки корреляционной зависимости получена модель (табл. 5) парной линейной регрессии вида: $Y = a + bX$, где Y – это значение зависимой переменной, которая предсказывается или объясняется; a – постоянная, равная значению Y , когда значение $Y = 0$; b – коэффициент при X ; наклон линии регрессии; насколько Y изменяется для каждого изменения X на одну единицу; X – значение независимой переменной, которая предсказывает или объясняет значение Y . Итоговая модель регрессии имеет вид $Y = 6,64 + 3,38 \times X$ для предсказания значений

Таблица 3 / Table 3

Оценка корреляции онкотического давления с уровнями общего белка и альбумина (в пределах референсных значений)

Assessment of the correlation of oncotic pressure with the levels of total protein and albumin (within reference values)

№ пробы	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Онкотическое давление, мм рт. ст.	Коэффициент корреляции с общим белком	Коэффициент корреляции с альбумином
1	67,8	31,8	16,9	0,83	0,85
2	83,3	38,5	19,6		
3	66,4	27,5	13,6		
4	72	34,8	17,1		
6	77,5	38,4	17,5		
7	69,3	33,2	16,5		
8	77,2	38,6	18		
9	69,5	38,6	17,1		
10	73,1	35,8	17,4		

Таблица 4 / Table 4

Оценка корреляции онкотического давления с уровнями общего белка и альбумина (ниже референсных значений)

Assessment of the correlation of oncotic pressure with the levels of total protein and albumin (below the reference values)

№ пробы	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Онкотическое давление, мм рт. ст.	Коэффициент корреляции с общим белком	Коэффициент корреляции с альбумином
11	43,6	20,9	9,5	0,88	0,80
12	56,5	26,8	15		
13	54,4	24,7	12		
14	54,7	25,7	12		
15	48,2	26,3	12		
16	45,6	23,8	12		
17	61,4	26,6	13		
18	52,1	31,4	12		
19	55,2	25,5	13		
20	56,7	25,7	12		

Таблица 5 / Table 5

Апробация регрессионной модели
Approbation of the regression model

№ пробы	Измеренные значения		Значения, предсказанные моделью	
	Общий белок, г/л	Онкотическое давление, мм рт. ст.	Общий белок, г/л	Онкотическое давление, мм рт. ст.
1	67,8	16,9	71,4	16,4
2	83,3	19,6	81,7	20,0
3	66,4	13,6	58,7	16,1
4	72,0	17,1	72,1	17,4
5	72,4	16,9	71,4	17,5
6	77,5	17,5	73,7	18,7
7	69,3	16,5	69,8	16,8
8	77,2	18,0	75,6	18,6
9	69,5	17,1	72,1	16,8
10	73,1	17,4	73,3	17,7
11	43,6	9,5	43,0	10,8
12	56,5	15,0	64,1	13,8
13	54,4	12,0	52,6	13,3
14	54,7	12,0	52,6	13,4
15	48,2	12,0	52,6	11,9
16	45,6	12,0	52,6	11,3
17	61,4	13,0	56,4	15,0
18	52,1	12,0	52,6	12,8
19	55,2	13,0	56,4	13,5
20	56,7	12,0	52,6	13,9

Таблица 6 / Table 6

Оценка измерений онкотического давления с учётом интерферирующего влияния билирубина

Evaluation of oncotic pressure measurements taking into account the interfering effect of bilirubin

№ п/п	Значение онкотического давления, мм рт. ст.	
	Образец №1	Образец №2
1	17,1	18,3
2	18,0	18,6
3	17,6	19,2
4	17,7	17,7
5	17,3	18,4
6	17,1	18,5
7	17,9	18,4
8	17,6	19,2
9	16,7	18,5
10	17,6	18,8
Среднее	17,5	18,6
Стандартное отклонение	0,40	0,44
CV, %	2,31	2,37

общего белка на основе измерений онкотического давления и $Y = 0,710 + 0,232 \times X$ – для предсказания значений онкотического давления на основе измерения уровня общего белка.

Коэффициент корреляции измеренных и предсказанных значений составил 0,94.

Для изучения интерферирующего влияния

ксенобиотиков на гидростатические свойства альбумина проведены измерения онкотического давления в пробах крови пациентов с различным уровнем билирубинемии. В табл. 6 представлены результаты оценки влияния билирубинемии на значения онкотометрии образцов. Образец №1 представлен пробой крови пациента с уровнем общего билирубина 10,2 мкмоль/л, образец №2 пробой крови пациента с уровнем общего билирубина 320,2 мкмоль/л. Коэффициенты вариации онкотометрии составили 2,31 и 2,37% соответственно.

Таким образом, метод онкотометрии на мембранном онкометре «ВМТ 923» характеризуется аналитической вариацией в размере 2,34% (среднее из табл. 6), сопоставимой с величиной аналитической вариации биохимического определения альбумина в крови 1,60% [22].

Результаты исследования соответствуют общепринятому подходу по оценке онкотического давления на основании исследования концентрации общего белка и альбумина. Эти данные позволяют предложить критерии оценки изменений онкотического давления в крови при изменении параметров гомеостаза, в том числе, индуцируемых инфузионной терапией или сеанса гемодиализа.

При отсутствии в международной базе данных биологической вариации онкотического давления [20] нами проведен расчет RCV [23], как критерия значимого для пациента изменения онкотического давления в динамике по величине аналитической вариации в объединенном пуле биоматериала (CV_a): $RCV = 2^{1/2} (CV_a^2)^{1/2}$
 $RCV = 2^{1/2} (2,35^2)^{1/2} = 1.414213562(5,5225)^{1/2} \sim 3,3\%$.

Для адекватной оценки и интерпретации изменений биофизических характеристик альбумина при модуляции состава плазмы крови в процессе сеанса гемодиализа проводились измерения КОД проб плазмы крови до и после гемодиализа.

Динамика коллоидно-осмотического давления плазмы крови в процессе сеанса гемодиализа.

Измерение коллоидно-осмотического давления показало значимый прирост давления в каждой из постдиализных проб. В среднем показатель абсолютного прироста в пробах после диализа составил 5,9 мм рт. ст. (рис. 1, табл. 7).

Как видно из приведенных данных, изменения онкотического давления во всех случаях существенно выше величины RCV, ориентированного на аналитическую характеристику метода измерения (3,3%), т.е. выявленные изменения

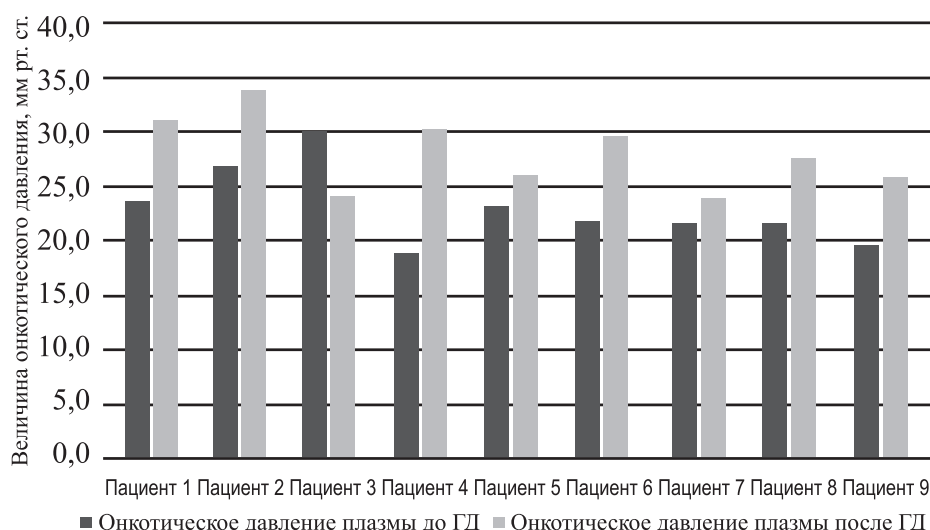


Рисунок 1. Коллоидно-осмотическое давление плазмы пациентов с тПН до и после проведения сеанса гемодиализа.

Figure 1. Colloidal osmotic plasma pressure of patients with ESRD before and after a hemodialysis session.

Таблица 7 / Table 7

Результаты измерения онкотического давления у больных, получающих лечение регулярным гемодиализом

Results of measurement of oncotic pressure in patients receiving treatment with regular hemodialysis

Пациенты	Онкотическое давление до ГД (мм рт. ст.)	Онкотическое давление после ГД (мм рт. ст.)	Относительный прирост онкотического давления после ГД (%)
1	23,5	30,9	+31,5
2	26,8	33,7	+25,7
3	20,5	24	+17
4	18,9	30,3	+60,3
5	23,1	26,1	+13
6	21,9	29,7	+35,6
7	21,6	23,8	+10,2
8	21,6	27,6	+27,8
9	19,6	25,8	+31,6
Средние показатели	21,9	28	+27,85

онкотического давления нужно считать диагностически значимым.

Исследование биофизических характеристик альбумина сыворотки крови.

Измерения методом динамического светорассеяния (DLS) индивидуальных образцов показали неустойчивое значение гидродинамического размера частиц в области альбуминового пика в силу незначительности его вклада в общий спектр флуктуаций полидисперсной среды, какой является плазма крови. Для верификации альбуминовой фракции без химического воздействия на нативные свойства плазмы использован метод ультрацентрифугирования и выделения области седиментации, где вклад альбуминовой фракции был бы сравнительно большим или хотя бы таким, чтобы определение размера методом DLS этой фракции было достаточно устойчивым и надёжным. Чтобы исключить индивидуальные особенности и получить картину отличий сразу в целом, а также обеспечить нужный объем заполнения центрифужной кюветы, индивидуальные образцы были объединены. Таким образом, исследовались два образца объединённой плазмы пациентов: образец 1 – до диализа и образец 2 – после диализа (рис. 2).

Образец 1 и образец 2 – по 3,8 мл каждый – центрифугировались около 14 ч в бакетном роторе со скоростью 32 тыс. об/мин (~125 тыс. g). Далее отобраны были верхняя плёнка «жира» (0), верхняя фракция 1,2 мл (1), 1,2 мл средней фракции (2) и ~1,2 мл самой нижней фракции (3) отцентрифугированных образцов. Причём нижняя фракция (3) отобрана была крайне аккуратно, дабы не потревожить осадок. Далее каждая из отобранных фракций образцов 1 и 2 измерялась методом DLS на Photocor Compact-Z. Все 4 фракции обоих образцов оказались достаточно

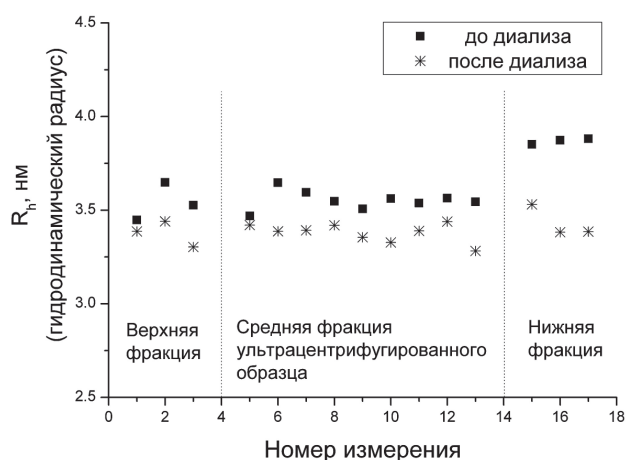


Рисунок 2. Размер альбуминового пика в плазме крови до диализа (образец 1 в тексте) и после диализа (образец 2 в тексте) для разных фракций-слоёв при ультрацентрифугировании.
Figure 2. The size of the albumin peak in blood plasma before dialysis (sample 1 in the text) and after dialysis (sample 2 in the text) for different fractions-layers during ultracentrifugation.

сильно рассеивающими, поэтому для накопления полезного сигнала (корреляционной функции рассеянного света) оказалось вполне достаточным 10 мин – 300 копий по 2 с каждая. Режим фильтрации копий сигнала по резким скачкам интенсивности рассеянного света позволил нивелировать (исключить) вклад в полезный сигнал особо крупных – «ярких» – рассеивателей и тем самым опять же подчеркнуть, сделать устойчивым вклад слабо рассеивающей альбуминовой компоненты. Отметим сразу, что в «жировой» фракции (0) альбуминовый пик практически отсутствовал в обоих образцах. Результаты обработки корреляционной функции рассеянного света (методом регуляризации) и полученные таким образом размеры альбуминового пика 3 фракций обоих образцов приведены на рис.1 и демонстрируют небольшое, но стойкое отличие в размерах альбуминовой компоненты между образцами 1 и 2. Следует также обратить внимание, что отличие между ними ещё больше именно для нижней, видимо, наиболее насыщенной всякими компонентами крови, фракции (3). Причём размер – гидродинамический радиус – альбуминового пика для диализованного образца практически не изменяется, в то время как размер того же пика для додиализного образца резко растёт именно в 3-й, нижней, фракции, что возможно и свидетельствует об изменении сорбционных свойств поверхности альбумина, возможной насыщенности ее сорбированными до диализными «микро» компонентами крови в образце 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

В поиске патофизиологических вариантов, при которых может наблюдаться диссоциация между расчетом онкотического давления по концентрации общего белка крови и клиническими проявлениями последствий конформационных изменений альбумина, нужно исходить из устоявшихся представлений о том, что АЛБ имеет три гомологичных домена, каждый из которых содержит два субдомена [24] и может существовать в мономерной, олигомерной, а также полимерной формах и претерпевать конформационные изменения при изменении pH [25]. На молекуле АЛБ выделяют 2 сайта связывания лигандов, которые разделяют традиционно на две категории – эндогенные лиганды и экзогенные лиганды. Различные крупные и объемные эндогенные вещества связываются с высокой аффинностью к участку I АЛБ, что указывает на его адаптивную природу, тогда как сайт II меньше и менее гибок, поскольку связывание

более стереоспецифично. Помимо участков I и II, АЛБ имеет другие участки связывания для лекарств и соединений, которые не связываются ни с одним из них [26, 27]. Эндогенная категория включает в себя свободные жирные кислоты, билирубин, виды свободных радикалов, гормоны и т.д. Они связывается с АЛБ и, таким образом, преобразуются в нетоксичные формы и транспортируются в печень для дальнейшей переработки. Экзогенные лиганды, такие как варфарин, проявляют сродство к участку I, в то время как общие анестетики, такие как пропофол и галотан, являются лигандами, связывающимися с участком II [28]. Антибиотики (такие как пенициллин, цефалоспорин), противовоспалительные препараты (такие как ибупрофен, салициловая кислота) и препараты центрального действия (такие как тиопентал и хлорпромазин) проявляют иную локализацию сродства к АЛБ [28]. Фармакокинетика лекарств зависит от явления конкурентного связывания, а также от концентрации эндогенных лигандов и АЛБ в плазме. Так, если концентрация эндогенных лигандов неожиданно увеличивается, то это может привести к массовому высвобождению связанных лекарств и, в свою очередь, к интоксикации, тогда как возможно и противоположный эффект, когда связывание лекарств влияет на связывание АЛБ эндогенных лигандов, например, билирубин конкурирует с несколькими лекарственными средствами за один и тот же участок связывания, такими как аспирин, варфарин [28, 29]. Эта лиганд-связывающая активность АЛБ вносит вклад в его антиоксидантные свойства [30–32], в том числе, за счет специфического связывания с NO [24]. Вышеуказанные метаморфозы АЛБ могут нарушать его гидрофильные свойства, определяющие поддержание онкотического давления, т.е. способность уравнивать тенденцию жидкости вытекать из сосудистой системы в ткани [24, 33, 34]. Например, при бурном развитии катаболических процессов (белково-энергетическая недостаточность, саркопения) расчет онкотического давления по концентрации общего белка крови может оказаться ошибочным, поскольку пул общего белка может еще быть сохранным, за счет предшествующей катастрофе адекватной синтетической функции печени, но наличие чрезмерного количества продуктов распада нагружают АЛБ этими ксенобиотиками, индуцируя его стереохимические модификации, существенно изменяя его биофизические свойства, прежде всего, снижающие онкотическое давление в плазме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расчет онкотического давления по концентрации общего белка, вероятно, в большинстве своем обеспечивает клинические потребности. Однако при существенной концентрации токсинов возможны клинические ситуации, при которых констатируется умеренное снижение концентрации общего белка крови, следовательно, и основного онкотического компонента – АЛБ, но наблюдается развитие выраженного отека синдрома, обусловленного существенным снижением онкотического давления вследствие конформационного изменения молекул АЛБ, «перегруженного» ксенобиотиками. В таких ситуациях необходимо прямое определение онкотического давления крови.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Arosio P, Muller T, Rajah L, Yates EV, Aprile FA, Zhang Y, Knowles TP. Microfluidic diffusion analysis of the sizes and interactions of proteins under native solution conditions. *ACS nano* 2016; 10(1): 333–341. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b04713>
2. Jr TP. All About Albumin: Biochemistry, Genetics, and Medical Applications. Academic Press; 1995
3. Зубина ИМ, Тугусева ФА, Куликова АИ. Участие сульфгидрильных групп альбумина сыворотки крови больных хроническим гломерулонефритом в поддержании нативной конформации белка. *Нефрология* 2002;6(2):39–46. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2002-6-2-39-46>
4. Зубина ИМ, Тугусева ФА, Куликова АИ. The role of sulfhydryl groups of serum albumin in blood of patients with chronic glomerulonephritis in the maintenance of native conformation of protein. *Nefrologiya* 2002;6(2):39–46. (In Russ) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2002-6-2-39-46>
5. Кожевников АД. Роль модифицированного сывороточного альбумина в патогенезе нефропатий: некоторые факты и гипотезы. *Нефрология* 1997;1(3):34–38. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-1997-1-3-34-38>
6. Кожевников АД. The role of modified serum albumin in pathogenesis of renal diseases: some facts and hypotheses. *Nefrologiya* 1997;1(3):34–38. (In Russ) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-1997-1-3-34-38>
7. Куликова АИ, Зубина ИМ, Тугусева ФА. Состояние альбумина сыворотки крови уремических больных при лечении регулярным гемодиализом. *Нефрология* 2002;6(1):59–67. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2002-6-1-59-67>
8. Куликова АИ, Зубина ИМ, Тугусева ФА. The state of serum albumin in uraemic patients treated with chronic haemodialysis. *Nefrologiya* 2002;6(1):59–67. (In Russ) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2002-6-1-59-67>
9. Тугусева ФА, Зубина ИМ, Куликова АИ, Козлов ВВ, Бондаренко ИБ. Использование флуориметрического метода определения общей и эффективной концентрации альбумина в сыворотке крови больных с заболеваниями почек. *Нефрология* 1998;2(4):37–42. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-1998-2-4-37-42>
10. Тугусева ФА, Зубина ИМ, Куликова АИ, Козлов ВВ, Бондаренко ИБ. The use of the fluorescent method of determination of the total and the effective serum albumin concentration in patients with renal diseases. *Nefrologiya* 1998;2(4):37–42. (In Russ) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-1998-2-4-37-42>
11. Vanholder R, Fouque D, Glorieux G et al. Clinical management of the uraemic syndrome in chronic kidney disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:360–373. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00033-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00033-4)
12. Viaene L, Annaert P, Loo de H, Poesen R, Evenepoel P, Meijers B. Albumin is the main plasma binding protein for indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate. *Biopharm Drug Dispos* 2013;34:165–175. <https://doi.org/10.1002/bdd.1834>
13. Зубина ИМ. Физико-химические свойства альбумина и его функциональная полноценность при хроническом гломерулонефрите: дис. канд биол наук: 14.00.46. СПб., 2001; 33–36
14. Zubina IM. Physical and chemical properties of albumin and its functional usefulness in chronic glomerulonephritis: 14.00.46. SPb, 2001; 33–36. (In Russ)
15. Devine E, Krieter DH, Rütth M, Jankovski J, Lemke HD. Binding affinity and capacity for the uremic toxin indoxyl sulfate. *Toxins* 2014;6(2):416–429. <https://doi.org/10.3390/toxins6020416>
16. Jansen J, Jankowski J, Gajjala PR, Wetzels JFM, Maser-euw R. Disposition and clinical implications of protein-bound uremic toxins. *Clin Sci Lond Engl* 2017;131:1631–1647. <https://doi.org/10.1042/CS20160191>
17. Suchy-Dacey AM, Laha T, Hoofnagle A et al. Tubular secretion in CKD. *J Am Soc Nephrol JASN* 2016;27:2148–2155. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014121193>
18. Ямпольский М.А. Оптимизация заместительной терапии у больных с почечной недостаточностью: дис. ... канд мед наук: 14.01.20. Ростов н/Дону, 2011: 68–70
19. Yampol'skij MA. Optimization of replacement therapy in patients with renal insufficiency: dis: 14.01.20. Rostov n/Donu, 2011: 68–70 (In Russ)
20. Корячкин ВА, Эмануэль ВЛ, Страшнов ВИ. Диагностика в анестезиологии и интенсивной терапии. СпецЛит, СПб., 2021; 416
21. Koryachkin VA, Emanuel VL, Strashnov VI. Diagnostics in anesthesiology and intensive care. SpecLit, SPb., 2021; 416. (In Russ)
22. Эмануэль ВЛ, Ланда СБ, Измайлов М. Исследование олигомерных форм белка тамма-хорсфалла у здоровых людей и больных мочекаменной болезнью методом динамического светорассеяния. *Актуальные вопросы биологической физики и химии* 2016; 1(2): 189–194
23. Emanuel' VL, Landa SB, Izmajlov M. Investigation of tamm-horsfall protein oligomeric forms of a healthy person and a urolithiasis patients by dynamic light scattering method. *Aktual'nye voprosy biologicheskoy fiziki i himii* 2016;1(2):189–194. (In Russ)
24. Onkometer bmt 923. URL: <https://www.bmt-berlin.de/wp-content/uploads/923datasheet.pdf> (Last access: 09. 11. 2022)
25. ГОСТ Р 53133.2-2008. Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов. Национальный стандарт Российской Федерации. Федеральное агентство по техническому регулированию. Изд. официальное. Стандартиформ, М., 2009; 23
26. ГОСТ R 53133.2-2008. Technologies laboratory clinical. Quality control of clinical laboratory research. Part 2. Rules for conducting intralaboratory quality control of quantitative methods of clinical laboratory research using control materials. National standard of the Russian Federation. Federal Agency for Technical Regulation. Ed. official. Standartinform, Moscow, 2009; 23. (In Russ.)
27. О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации. – Приказ Минздрава РФ от 7 февраля 2000 г. N 45. М., 2000: 45
28. On the system of measures to improve the quality of clinical laboratory research in healthcare institutions of the Russian Federation. – Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 7, 2000 N 45. Moscow, 2000:45. (In Russ.)
29. Al-Harathi S, Lachowicz JI, Nowakowski ME, Jaremko M, Jaremko L. Towards the functional high-resolution coordination chemistry of blood plasma human serum albumin. *Journal of inor-*

ganic biochemistry 2019;198:110716. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110716>

20. Desirable biological variation database specifications. URL: <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm> (Last access: 02. 11. 2022)

21. Weil MH, Henning RJ, Puri VK. Colloid oncotic pressure: clinical significance. *Critical Care Medicine* 1979;7(3):113–116

22. Технологии улучшения рабочих значений аналитических характеристик аналитических систем. URL: <https://appliedmetrology.analytica.ru/lecture6/> (Last access: 02. 11. 2022)

Technologies for improving the operating values of the analytical characteristics of analytical systems. URL: <https://appliedmetrology.analytica.ru/lecture6/> (Last access: 02. 11. 2022)

23. Fraser CG. Reference change values. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2012;50(5):807–812. <https://doi.org/10.1515/ccclm.2011.733>

24. Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: Biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005;41(6):1211–1219. <https://doi.org/10.1002/hep.20720>

25. Lee E, Eom JE, Jeon KH, Kim TH, Kim E, Jhon GJ et al. Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay. *J Pharm Biomed Anal* 2014;91:17–23. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.12.003>

26. Fasano M, Curry S, Terreno E, Galliano M, Fanali G, Narciso P et al. The extraordinary ligand binding properties of human serum albumin. *IUBMB Life* 2005;57(12):787–796. <https://doi.org/10.1080/15216540500404093>

27. Kragh-Hansen U, Chuang VT, Otagiri M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin. *Biol Pharm Bull* 2002;25(6):695–704. <https://doi.org/10.1248/bpb.25.695>

28. Varshney A, Sen P, Ahmad E, Rehan M, Subbarao N, Khan RH. Ligand binding strategies of human serum albumin: How can the cargo be utilized? *Chirality* 2010;22(1):77–87. <https://doi.org/10.1002/chir.20709>

29. Gomella T, Cunningham M, Eyal F, Tuttle D. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 6th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishers; 2009. Fig. 2: Methods for treatment of urolithiasis 35 Asian. *J Pharm Clin Res* 2017;10(10):32–35

30. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett* 2008; 582(13):1783–1787. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.04.057>

31. Wei C, Nguyen SD, Kim MR, Sok DE. Rice albumin N-terminal (AspHis-His-Gln) prevents against copper ion-catalyzed oxidations. *J Agric Food Chem* 2007; 55(6):2149–2154. <https://doi.org/10.1021/jf062387g>

32. Halliwell B. Albumin – An important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol* 1988;37(4):56971. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(88\)90126-8](https://doi.org/10.1016/0006-2952(88)90126-8)

33. Hall J, Guyton A. Pocket Companion to Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2006

34. Skillman JJ. The role of albumin and oncologically active fluids in shock. *Crit Care Med* 1976;4(2):55–61. <https://doi.org/10.1097/00003246-197603000-00003>

Сведения об авторах:

Проф. Пушкин Александр Сергеевич, д-р биол. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, e-mail: pushkindoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2875-9521>

Мартынов Алексей Владимирович

199178, Санкт-Петербург, 18-я линия В.О., д. 29, лит. 3. ООО «ЭМСИПИ-Медикейр», врач-нефролог в обособлен-

ном подразделении, e-mail: aleschka2905@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3377-5374>

Арутюнян Александр Владимирович

188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», научный сотрудник отделения молекулярной и радиационной биофизики, e-mail: arut61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2310-1686>

Проф. Эмануэль Владимир Леонидович, д-р мед. наук

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, e-mail: vladimireml@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

Пискунов Дмитрий Павлович

194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5. СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», врач клинической лабораторной диагностики; e-mail: dmi6141@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9752-2539>

Яковлева Анастасия Владимировна

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, заведующая лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, e-mail: gi_ns@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6663-7045>

Эмануэль Владимир Сергеевич

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, старший лаборант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), e-mail: vladimir.emmanuel@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9938-247X>

Рошковская Александра Антоновна

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, студентка V курса, e-mail: rosh00@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0003-4482-061X>

About the authors:

Prof. Alexandr S. Pushkin, PhD, DBiolSci

197022, Russia, Saint-Petersburg, st. L. Tolstoy, d. 6-8, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine, e-mail: pushkindoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3840-1032>

Alexey V. Martynov

199178, Russia, Saint-Petersburg, ln. 18th V.O., 29, lit. 3, Separate subdivision of EMCIPi-Medicair LLC, nephrologist, e-mail: aleschka2905@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3377-5374>

Alexandr V. Arutyunyan

188300, Russia, Leningradskaya Oblast, Gatchina, 1, mkr. Orlova roshcha, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P.Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute», Researcher, Department of Molecular and Radiation Biophysics, e-mail: arut61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2310-1686>

Prof. Vladimir L. Emanuel, MD, PhD, DMedSci
197022, Russia, St. Petersburg, st. L. Tolstoy, d. 6-8, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine, e-mail: vladimirem1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

Dmitry P. Piskunov
194354, Saint-Petersburg, Uchebny lane, 5 “City Multiprofile Hospital № 2”, clinical laboratory diagnostics specialist, e-mail: dmi6141@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9752-2539>

Anastasiia V. Iakovleva
197022, Russia, St. Petersburg, st. L. Tolstoy, d. 6-8, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, head of laboratory, clinical laboratory diagnostics specialist, e-mail: gi_ns@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6663-7045>

Vladimir S. Emanuel
197022, Russia, St. Petersburg, st. L. Tolstoy, d. 6-8, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, senior laboratory assistant of the Department of General Medical Practice (Family

Medicine), email vladimir.emmanuel@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9938-247X>

Alexandra A. Roshkovskaya
197022, Russia, Saint-Petersburg, st. L. Tolstoy, d. 6-8, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, student, e-mail: rosh00@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4482-061X>

Вклад авторов: все авторы сделали одинаковый вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

Статья поступила в редакцию 10.12.2022;
одобрена после рецензирования 15.04.2023;
принята к публикации 25.07.2023
The article was submitted 10.12.2022;
approved after reviewing 15.04.2023;
accepted for publication 25.07.2023