

### Исследование особенностей фазообразования минералов почечных камней

О. А. Голованова<sup>1</sup>, Ю. О. Пунин<sup>2</sup>, А. С. Высоцкий<sup>1</sup>, И. М. Зырянова<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Омский Государственный Университет им. Ф. М. Достоевского, Омск  
<sup>2</sup> Санкт-Петербургский Государственный Университет  
[golovanoa2000@mail.ru](mailto:golovanoa2000@mail.ru), факс: 8 (3812) 64 24 10, тел.: 8 (3812) 26 81 99

*Ключевые слова:* биоминералообразование, термодинамика осаждения мочевые камни, зубные и слюнные камни, кристаллизация, микроэлементы, аминокислоты, кластерный анализ

**Ссылка:** Голованова, О. А., Ю. О. Пунин, А. С. Высоцкий, И. М. Зырянова (2011) Исследование особенностей фазообразования минералов почечных камней, *Вестник ОНЗ РАН*, 3, NZ6021, doi:10.2205/2011NZ000151.

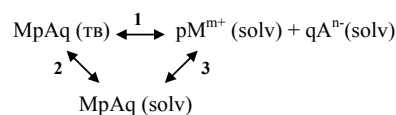
Методы моделирования позволяют выявить особенности процессов возникновения новообразований в организме человека и действие систем, регулирующих их рост. Вместе с тем изучение образования ряда минералов в не свойственной для них среде с четко регламентируемыми условиями человеческого организма, отличающимися (иногда весьма существенно) от условий абиогенной среды, расширяет представление о генезисе минералов и способствует развитию общей теории минералообразования [Голованова, 2006]. В данной работе на основе термодинамического и экспериментального моделирования рассмотрены закономерности образования основных фаз почечных.

Метод термодинамического моделирования при всем многообразии решаемых конкретных задач, как правило, подразумевает получение ответа на один из следующих трех основных вопросов:

- 1) находится ли система при заданных значениях термодинамических параметров в состоянии равновесия и если нет, то как далека она от этого состояния
- 2) если система равновесна, то является ли состояние равновесия стабильным;
- 3) каков равновесный химический и фазовый состав системы при заданных условиях.

Термодинамическое моделирование самопроизвольных процессов, протекающих в рассматриваемых системах, сводится обычно к поэтапным расчетам изменения состояния системы в направлении рассчитанного или заданного заранее состояния равновесия. Методологическую основу подобного описания пространственно-временной изменчивости процессов составляют принципы частичного и локального равновесий. Понятие частичного равновесия предполагает, что в неравновесной в целом системе, характеризующейся множеством химических реакций и фазовых переходов, может реализоваться химическое и фазовое равновесие для отдельной (отдельных) химических реакций или фаз. Это означает, что химическое (фазовое) равновесие устанавливается в данной реакции значительно быстрее, чем в других реакциях (фазах), и быстрее, чем изменяются внешние параметры системы. Согласно принципу локального (мозаичного) равновесия, система, в целом неравновесная, может быть равновесной в каждом отдельном элементарном объеме конечных размеров. При этом равновесие понимается в том смысле, что в пределах этого объема можно пренебречь градиентами интенсивных параметров. Таким образом, вместо предельного непрерывного представления системы (или непрерывного протекания процесса) используется дискретное приближение. Кроме того, известно, что под установлением равновесия на каждом локальном участке подразумевается взаимосвязь термодинамических параметров, выражаемая, в частности, фундаментальными уравнениями Гиббса и критериями устойчивости.

**Термодинамический расчет.** Расчет констант равновесий в системе осадок-раствор проводили по упрощенной схеме равновесия между осадком  $MpAq$  и его насыщенным раствором:



1. В качестве прототипов биологических жидкостей использовали гипотетические растворы, ионный состав которых (неорганические макрокомпоненты), температура и pH близки к моче [Тиктинский и Александров, 2000].

Термодинамический алгоритм позволяет рассчитать фазовые равновесия в многокомпонентных системах и количественно оценить физико-химические параметры кристаллизации. Для проведения расчета были использованы значения термодинамических произведений растворимости  $K_s^0$  малорастворимых соединений, которые могут образоваться в исследуемых гипотетических растворах (моча) (табл. 1). Ионную силу раствора в исследуемом диапазоне pH считали постоянной и равной среднему значению диапазона, рассчитанного для изучаемой биологической системы [Рябин В.А., 1977].

**Таблица 1.** Термодинамические произведения растворимости при 310 K (SC-database, SCQUERY Version 1.37, 1993)

№ п/п	Малорастворимое соединение	$pK_{s,310}^0$	$K_{s,310}^0$
1	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	1,14	$7,24 \cdot 10^{-2}$
2	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	1,14	$7,24 \cdot 10^{-2}$
3	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (брушит)	6,60	$2,34 \cdot 10^{-7}$
4	$\text{Ca}_4\text{H}(\text{PO}_4)_3 \cdot 2,5 \text{H}_2\text{O}$	47,95	$1,26 \cdot 10^{-96}$
5	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (витлокит)	25,50	$3,16 \cdot 10^{-26}$
6	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	29,50	$3,16 \cdot 10^{-30}$
7	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (гидроксилapatит)	117,20	$6,3 \cdot 10^{-118}$
8	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (уевеллит)	8,65	$2,24 \cdot 10^{-09}$
9	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (уедделит)	8,17	$6,76 \cdot 10^{-09}$
10	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	8,02	$9,55 \cdot 10^{-09}$
11	$\text{CaCO}_3$ (арагонит)	8,22	$6,03 \cdot 10^{-09}$
12	$\text{CaCO}_3$ (кальцит)	8,35	$4,47 \cdot 10^{-09}$
13	$\text{CaSO}_4$ (ангидрит)	3,78	$1,66 \cdot 10^{-04}$
14	$\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ ( $\alpha$ )	4,09	$8,10 \cdot 10^{-05}$
15	$\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ ( $\beta$ ) (бассанит)	3,89	$1,30 \cdot 10^{-04}$
16	$\text{Ca}(\text{OH})_2$	5,26	$5,50 \cdot 10^{-06}$
17	$\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (ньюберит)	5,82	$1,51 \cdot 10^{-06}$
18	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (струвит)	13,15	$7,08 \cdot 10^{-14}$
19	$\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$	19,3	$5,01 \cdot 10^{-20}$
20	$\text{MgC}_2\text{O}_4$	4,10	$7,94 \cdot 10^{-05}$
21	$\text{MgCO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (магнезит)	4,67	$2,14 \cdot 10^{-05}$
22	$\text{Mg}(\text{OH})_2$ (брусит)	10,74	$1,82 \cdot 10^{-11}$
23	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ (фторapatит)	120,86	$1,38 \cdot 10^{-121}$
24	$\text{CaF}_2$ (флюорит)	10,57	$2,69 \cdot 10^{-11}$

Для оценки возможности образования малорастворимого соединения использовали рассчитанные значения индексов пересыщения SI; (количественно) пересыщение (S), создаваемое в растворе относительно малорастворимого соединения ( $M_{p+}A_{q-}$ ), рассчитывали по уравнениям:

$$S = \left[ \frac{(a_{M^{m+}})_s^{p+} \cdot (a_{A^{a-}})_s^{q-}}{(a_{M^{m+}})_\infty^{p+} \cdot (a_{A^{a-}})_\infty^{q-}} \right]^{1/p_+ + q_-} = \left( \frac{IAP}{K_s^0} \right)^{1/p_+ + q_-}, \quad SI = \lg(S) \quad (1),$$

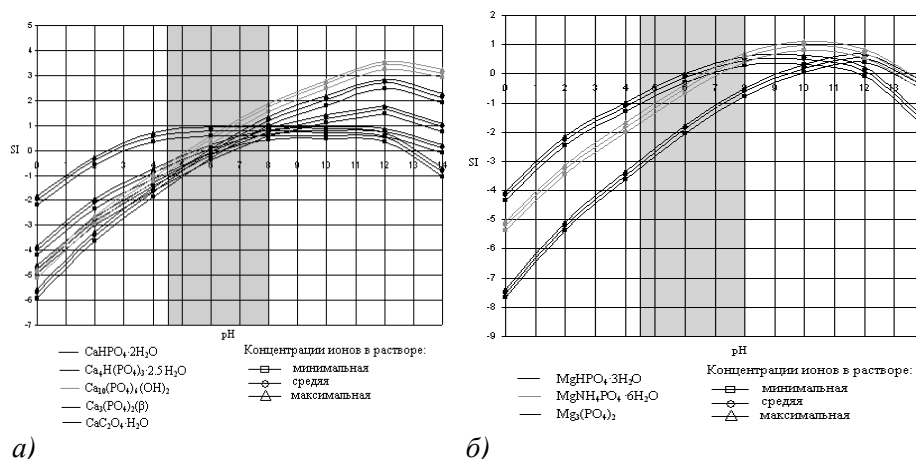
где IAP – ионное произведение активностей.

Для определения областей устойчивости малорастворимых фаз мочевых камней был проведен расчет с использованием программы «Gflow3» (версия 3.1). Данная программа предназначена для термодинамического моделирования гидротермально-метасоматических процессов методом проточного реактора. Программа представляет собой версию программы Gibbs (Ю.В. Шваров), специализированную для расчета равновесно-динамических моделей. При использовании программы проточная гидротермальная система представляется как последовательность ячеек («реакторов»), через которую проходят последовательные порции

(«волны») раствора. Т-Р-условия в каждой ячейке постоянны во времени, но могут быть неодинаковыми для разных ячеек. Алгоритм расчета равновесий использует принцип минимизации свободной энергии Гиббса системы. Неидеальность водной фазы рассчитывается по уравнению Дебая-Хюккеля в 3-м приближении. Твердые фазы задаются, как фазы постоянного состава. Система может быть задана открытой по вполне подвижным компонентам (ВПК). Химические потенциалы ВПК задаются постоянными и одинаковыми для всех ячеек системы. ВПК в задаче должны быть линейно независимы. По полученным данным о составе равновесного раствора строятся кривые насыщения для всех компонентов системы в координатах «рН – lg m<sub>i</sub>». На приведенных диаграммах полученных в результате расчетов приняты следующие обозначения: 1 – уевеллит; 2 – уевеллит, брушит; 3 – брушит, гидроксилapatит; 4 – гидроксилapatит; 5 – уевеллит, гидроксилapatит; 6 – брушит; 7 – октакальцийфосфат; 8 – карбонатгидроксилapatит; 9 – карбонатгидроксилapatит, брушит, октакальцийфосфат; 10 – ньюберит; 11 – брузит; 12 – брузит, ньюберит; 13 – брузит, ньюберит, магнезит; 14 – брузит, ньюберит, магнезит, карбонатгидроксилapatит; 15 – ньюберит, магнезит, карбонатгидроксилapatит; 16 – магнезит, карбонатгидроксилapatит.

**Методика экспериментов.** Для верификации результатов термодинамических расчетов была проведена серия экспериментов по фазообразованию в прототипах биологических жидкостей (моча). Ионный состав (неорганические макрокомпоненты), температура, ионная сила и рН использованных растворов соответствовали средам в организме человека. Синтез патогенных фаз методом осаждения включал три серии опытов, отличающихся начальными концентрациями исходных компонентов. В I серии состав растворов соответствовал минимальным, во II – средним, в III – максимально возможным концентрациям компонентов в соответствующей биологической жидкости. В каждой серии изучали поведение системы при температуре 37.0±0.5 °С и значениях рН, соответствующих средней и близкой к максимально возможной величинам (рН – 6,45 и 7,45). Для установления фазового состава синтезированного материала применяли РФА, ИК-спектроскопию и методы химического анализа.

**Мочевые камни.** Исходя из полученных индексов пересыщения (рис. 1) установлено, что в исследуемых растворах *термодинамически* вероятно образование следующих фаз: брушит  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; витлокит  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ; гидроксилapatит  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ; уевеллит  $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ; уедделлит  $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; коаксит  $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ; кальцит  $\text{CaCO}_3$ ; ньюберит  $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , и струвит  $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .



**Рис. 1.** Графики зависимости значений индексов пересыщения от рН раствора: а) для солей кальция, б) для фосфатов магния

Из перечисленного выше ряда соединений во всем изучаемом диапазоне рН = 4,5–8,0 возможно образование только оксалатов кальция различной степени гидратированности, при этом  $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (уевеллит) является наиболее стабильной модификацией, что подтверждается экспериментальными данными по кристаллизации оксалатов при рН = 4,8–7,0. В растворах с рН 4,5–5,6 осаждение малорастворимых фосфатов кальция и магния термодинамически невозможно. Этот факт подтверждают данные эксперимента, указывающие на то, что образование гидроксилapatита протекает в растворе, значение рН которого сдвинуто в щелочную сторону (рН = 6,5–7,8). Сопоставляя индексы пересыщения, рассчитанные для фосфатов кальция различного стехиометрического состава (при рН 5,2–8,0), можно утверждать,

что наибольшая степень пересыщения имеет место для гидроксилатапата. При  $\text{pH} < 6,5$  по убыванию значений  $\text{SI}$  анализируемые фосфаты кальция можно ранжировать в ряд:  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} > \beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 > \text{Ca}_4\text{H}(\text{PO}_4)_3 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ . При  $\text{pH} > 7,5$  последовательность имеет вид:  $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2 > \text{Ca}_4\text{H}(\text{PO}_4)_3 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O} > \text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Фосфаты магния (например, струвит) могут образовываться в исследуемых растворах только при  $\text{pH} > 6,0$ .

При определении областей устойчивости малорастворимых фаз мочевых камней по программе «Gflow3» получены следующие результаты.

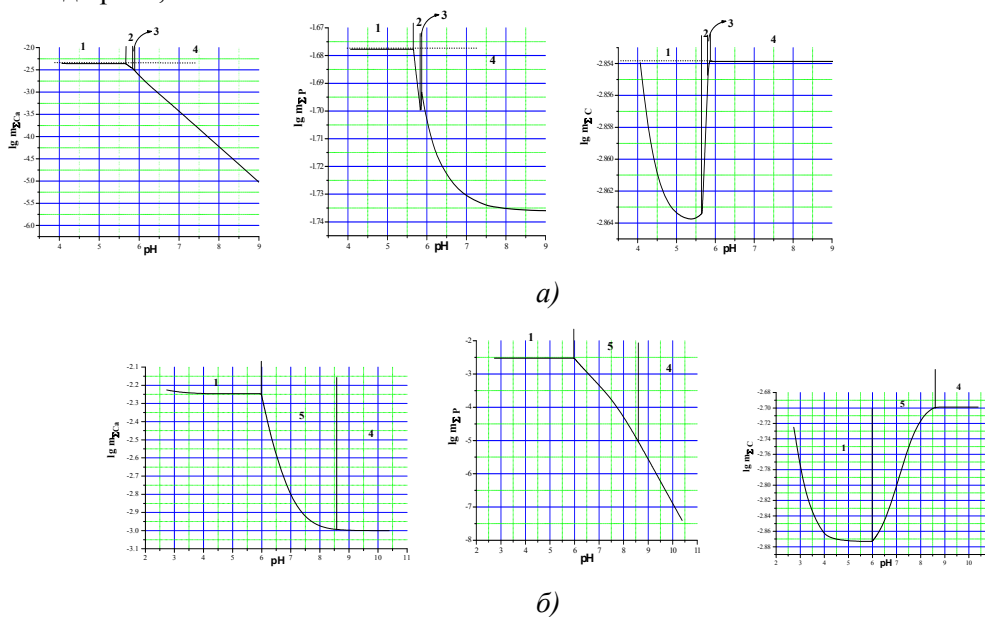
Система « $\text{Ca}^{2+} - \text{PO}_4^{3-} - \text{C}_2\text{O}_4^{2-} - \text{H}_2\text{O}$ ».

Расчет по модели осаждения (рис. 2а) показал, что раствор пересыщен относительно уевеллита в области  $\text{pH}$  от 4,1 до 5,7. В диапазоне 5,7 – 5,9 устойчивы парагенезисы «уевеллит – брушит» и «брушит – гидроксилатапатит». При больших значениях  $\text{pH}$  устойчивым является только гидроксилатапатит.

При моделировании растворения эквимольной смеси уевеллита и гидроксилатапата (рис. 2б) выявлено, что гидроксилатапатит растворяется при  $\text{pH} < 6,0$ , а уевеллит при  $\text{pH} > 8,5$ . Таким образом, диапазон их совместного существования совпадает с областью значений  $\text{pH}$  «нормальной» мочи человека, что объясняет частую встречаемость этого парагенезиса в составе мочевых камней.

Системы « $\text{Ca}^{2+} - \text{PO}_4^{3-} - \text{H}_2\text{O}$ » и « $\text{Ca}^{2+} - \text{PO}_4^{3-} - \text{CO}_3^{2-} - \text{H}_2\text{O}$ »

Моделирование осаждения в системе « $\text{Ca}^{2+} - \text{PO}_4^{3-} - \text{H}_2\text{O}$ » (рис. 3а) показало, что брушит устойчив только при  $\text{pH} 5,6 - 5,8$ . Повышение  $\text{pH}$  приводит к переходу брушита в гидроксилатапатит. В системе « $\text{Ca}^{2+} - \text{PO}_4^{3-} - \text{CO}_3^{2-} - \text{H}_2\text{O}$ » (3б) область устойчивости брушита расширяется до  $\text{pH} 7,5$ .



**Рис. 2.** Диаграмма  $\text{pH}-\lg m_i$  системы « $\text{Ca}^{2+} - \text{PO}_4^{3-} - \text{C}_2\text{O}_4^{2-} - \text{H}_2\text{O}$ »: осаждение (а); растворение (б)

В узком диапазоне 7,5–7,6 устойчив октакальцийфосфат, который в составе почечных камней встречается крайне редко. Дальнейшее повышение  $\text{pH}$  приводит к образованию карбонатгидроксилатапата.

Результаты *модельного эксперимента* показали, что гидроксилатапатит в следовых количествах был получен практически во всех опытах. Основными же фазами в выделенных осадках были брушит и аморфный фосфат кальция (рис. 4).

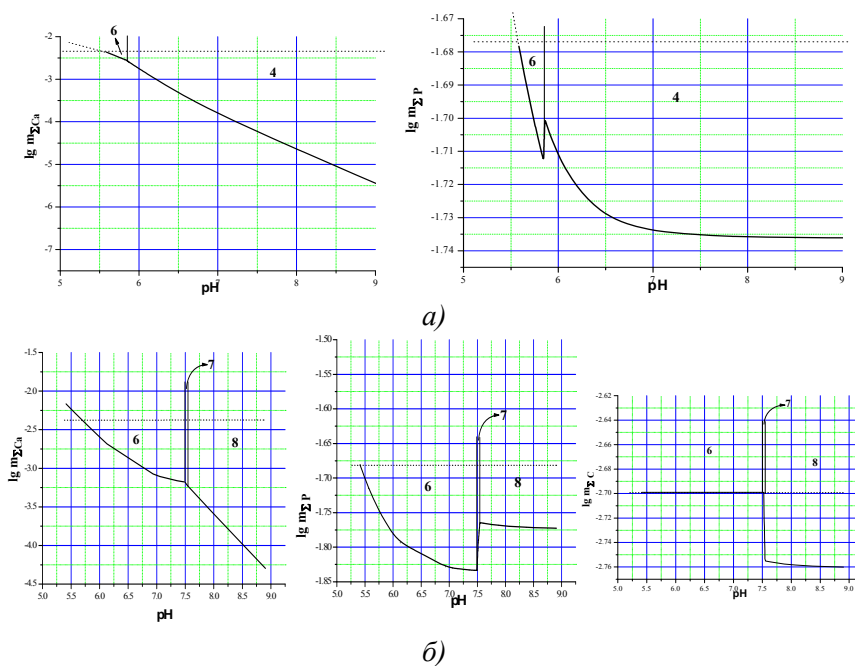


Рис. 3. Диаграмма pH- $\lg m_i$  систем: « $\text{Ca}^{2+} - \text{PO}_4^{3-} - \text{H}_2\text{O}$ » (а); « $\text{Ca}^{2+} - \text{PO}_4^{3-} - \text{CO}_3^{2-} - \text{H}_2\text{O}$ » (б)

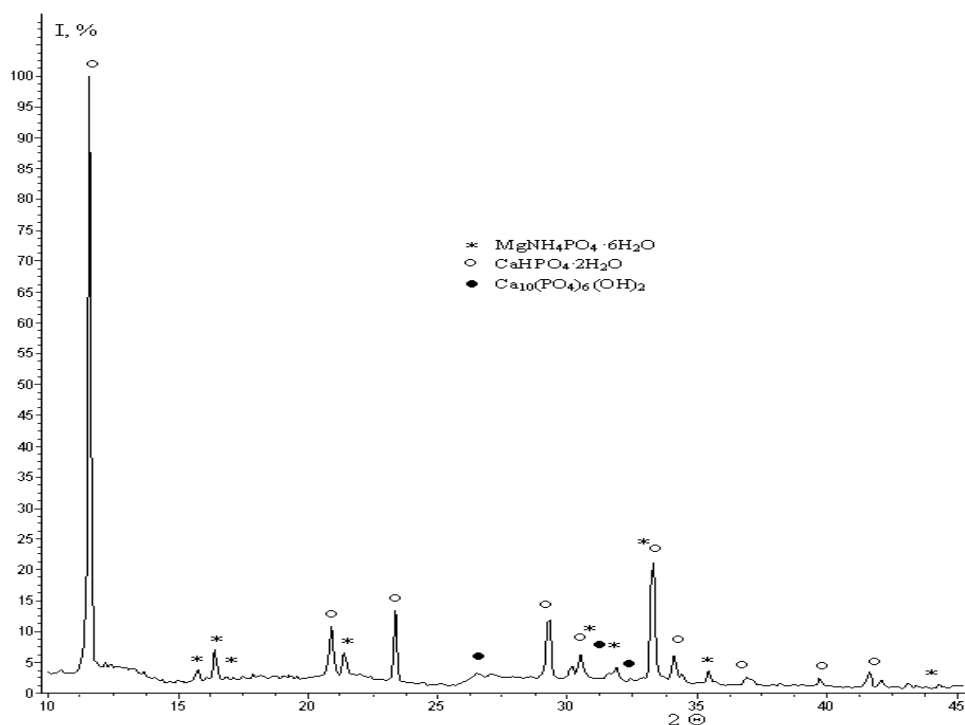


Рис. 4. Рентгенограмма образца: полученного при осаждении из прототипа биологической жидкости с начальным значением  $\text{pH} = 6,45$  после 30 суток кристаллизации.

Исходя из термодинамических расчетов эти фазы в условиях эксперимента являются метастабильными, т. е. равновесие относительно гидроксилapatита достигнуто не было. В целом, полученные результаты хорошо объясняют широкую распространенность гидроксилapatита, который присутствует практически во всех почечных камнях человека, хотя часто в незначительных количествах. По данным термодинамических расчетов в системе « $\text{Ca}^{2+} - \text{PO}_4^{3-} - \text{C}_2\text{O}_4^{2-} - \text{H}_2\text{O}$ » при значениях  $\text{pH} = 6,5$  и  $7,5$  устойчив гидроксилapatит, что согласуется с результатами эксперимента.

В целом, результаты теоретического и экспериментального моделирования образования основных минеральных фаз почечных камней хорошо согласуются и дополняют друг с друга.

## ГОЛОВАНОВА И ДР.: ФАЗООБРАЗОВАНИЕ МИНЕРАЛОВ ПОЧЕЧНЫХ КАМНЕЙ

Согласно полученным данным величина рН раствора оказывает гораздо более существенное влияние на состав образующейся твердой фазы, чем варьирование начальных концентраций его компонентов. По данным термодинамических расчетов биологический раствор пересыщен относительно основных фаз почечных камней (уевеллита и гидроксилатапата). То, что мочекаменная болезнь проявляется у ограниченного числа людей можно объяснить стабилизацией раствора соединениями белковой природы и аминокислотами.

*Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 10-05-00881-а).*

### **Литература**

- Голованова, О. А., 2007. *Патогенные минералы в организме человека*. Омск, 395 с.  
Тиктинский, О. Л., В. П. Александров, 2000, *Мочекаменная болезнь*, 384 с.  
Рябин, В. А., 1977, *Термодинамические свойства веществ*. Л.: Химия. 392 с.