

УДК 548.5
PACS number(s): 81.10.-h

ПРЕЦИПІТАЦІЯ ЯК МЕХАНІЗМ УТВОРЕННЯ ФОСФАТНИХ КАМЕНІВ УРИНИ

І. Яриновська

*Львівський національний університет імені Івана Франка
вул. Драгоманова, 50, 79005 Львів, Україна
e-mail: ivanka_82@rambler.ru*

У статті досліджено механізми утворення каменів урини. Розглянуто фізико-хімічні принципи преципітації фосфатних солей урини, описані в літературі. На підставі кінетичного аналізу визначено залежність зміни вільної енергії преципітації солей урини в системі Ca-P та швидкості їх нуклеації від величини рН. Досліджено вплив перенасичення, температури та різних домішок на процес преципітації. Проаналізовано вплив інших чинників на цей процес. Розглянуто також методи, що інгібують процеси каменеутворення.

Ключові слова: урина, солі, преципітація, фосфати.

Характерною особливістю біологічних систем є складність їх хімічної будови, тобто наявність великої кількості хімічних речовин. Найважливішою і, безсумнівно, незамінною складовою всіх живих клітин є вода. Внутрішньоклітинні та позаклітинні рідини містять сукупність різних неорганічних іонів, серед яких Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HPO_4^{2-} , HCO_3^- та SO_4^{2-} трапляються найчастіше. У людському організмі ці катіони становлять близько 99% всієї кількості іонів заліза. Ca^{2+} та Mg^{2+} є складовими компонентами формування таких структур, як кістки, зуби та шкіра, в яких вони найчастіше зв'язуються з іонами фосфату та карбонату. При цьому, якщо осадження відбувається у неправильному місці, воно може спричинити утворення каменя, артеріальні порушення та ін. [1]. Одним з прикладів такого „неправильного осадження” є утворення ниркового каміння.

Відомо, що до складу урини входить вода, яка містить розчинні продукти органічного та неорганічного походження, сечовину, елементні тільця крові – еритроцити та лейкоцити та інше. Серед продуктів органічного походження можна виділити білки, кетони, продукти азотистого обміну, такі як сечова кислота, пуринові основи, креатин тощо [2]. Неорганічні сполуки – це солі оксалатного, уратного та фосфатного складу [3]. До складу оксалатних солей входять кальцій оксалат моногідрат – хімічна формула $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, структурний мінералогічний тип увеліт та кальцій-оксалат дигідрат- хімічна формула $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, структурний мінералогічний тип уделіт. Основними серед фосфатних солей є: кислий магній-фосфат три гідрат – хімічна формула $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, структурний мінералогічний тип нюбегіт; магній-амоній-фосфат гексагідрат – хімічна формула $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, структурний мінералогічний тип струвіт; гідроксіапатит – хімічна формула $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-y}(\text{CO}_3)_{x+y}$, структурний мінералогічний тип

гідроксіапатит; карбонат-апатит – хімічна формула $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, структурний мінералогічний тип карбонат-апатит; кислий кальцій-фосфат-дигідрат – $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, структурний мінералогічний тип брушит. До уратних солей належать: сечова кислота – хімічна формула $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$; дигідрат сечова кислота – хімічна формула $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; амоній-сечова кислота – хімічна формула $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{NH}_4$; натрій-моногідрат сечова кислота – хімічна формула $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3\text{Na} \cdot \text{H}_2\text{O}$ [2]. Близько 9,5% усіх каменів переважно утворені з гідроксиапатиту [$\text{Ca}_{10}(\text{OH})_2(\text{PO}_4)_6$, HA], 2,1% – з брушиту (дикальцій-фосфат дигідрату) [$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, DCPD] і 14,6% – зі струвіту [$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, SV], змішаного різною мірою з HA [4].

Метою цієї статті роботи було розглянути можливі механізми преципітації фосфатних солей, фізичні принципи утворення цих сполук і порівняти їх з існуючими термодинамічними умовами в організмі.

У літературі описано низку механізмів утворення фосфатних солей в людському організмі. Серед них можна виділити як фізичні, так і біологічні. На процес каменеутворення впливають такі чинники:

1. зміна рН-середовища, зумовлена розкладом ферменту уреазы;
2. існування в організмі нанобактерій, які можуть утворювати кальцій-фосфатні неорганічні сполуки;
3. взаємодія фосфоліпідів з іонами кальцію, які теж ведуть до утворення кальцій фосфатних сполук.

У дослідженні розглянено фізичний процес преципітації як можливий механізм збільшення та утворення кальцій фосфатних солей в урині.

Процес преципітації. Термін „преципітація” часто вживається для означення процесу швидкої кристалізації, хоча інколи під ним також розуміють необоротні процеси. Тобто, багато преципітатів є віртуально нерозчинними частинками, що виробляються в процесі хімічних реакцій, тоді як, традиційно, продукти більшості процесів кристалізації часто можуть бути розчиненими, якщо відновлені початкові умови (температура та концентрація розчину). Іншою відмінною особливістю процесу преципітації є те, що він головню ініціюється при високому перенасиченні розчину, що спричинює швидку нуклеацію та подальше утворення великої кількості дуже малих первинних кристалів. Також преципітація, як і всі процеси кристалізації, охоплює три головні етапи – перенасичення, нуклеація та ріст, а також два подальші вторинні кроки, що мають важливий вплив на результуючий продукт кристалізації – агломерацію та процес старіння. Умова перенасичення чи переохолодження не є достатньою умовою для початку кристалізації системи. Для того, щоб могли формуватись кристали, у розчині має існувати певна кількість дрібних твердих тіл, зародків, ядер чи зерен, які є центрами кристалізації. Нуклеація може виникнути спонтанно, чи може бути штучно індукована. При цьому, не завжди легко визначити, чи процес нуклеації почався сам по собі, чи під впливом деяких зовнішніх чинників.

Для того, щоб відбулася нуклеація, в перенасиченому розчині новостворені ядра повинні досягти критичних розмірів. Преципітація може відбутися кількома різними шляхами: спонтанний ріст окремих кристалів у розчині, так звана гомогенна нуклеація, або ж агрегація кристалів на існуючій поверхні, – гетерогенна нуклеація (є менш енергозатратною) [5]. Ріст кристалів також відбувається в кілька етапів: переміщення з розчину на поверхню ядра, що супроводжується абсорбцією на поверхню та іншими кроками, під час яких

змінюється розміщення новоабсорбованих частинок на поверхні, щоб зайняти енергетично вигідніше розташування. Стан урини, перенасиченої різними іонами (кальцію та фосфату), є важливим для утворення та збільшення ниркового камення, незалежно від механізму утворення зародка та росту каменя. До того ж, деяка міра перенасичення необхідна з огляду на те, що може відбуватися часткова розчинюваність каменя в недонасиченій урині. Розчинюваність є мірою концентрації, необхідної для того, щоб відбулася преципітація певної фази. Преципітація фосфатів відбувається тоді, коли досягається насичення її складовими іонами [4, 5].

Суттєво, що кінетичні чинники можуть бути важливішими у визначенні природи, а отже і характеристик твердих відкладень, утворених протягом процесу преципітації, ніж параметри рівноваги. Інакше кажучи, те, що термодинамічно є найбільш стабільною фазою, може не преципітувати, оскільки його кінетика преципітації повільна. І тоді альтернативно менш стабільна фаза, що здатна швидше нуклеювати, може замість неї преципітувати або ж преципітація може взагалі не відбутись, чи доки відповідний „детонатор” не стане доступним. Ускладнення можуть виникати також з огляду на утворення змішаних твердих фаз унаслідок переважання однієї кристалічної фази над іншою [5]. Морфологія та композиція преципітатів залежать від початкової концентрації реактантів та від температури. Наприклад, відомо, що нюберіт ($MgHPO_4 \cdot 3H_2O$) є стабільною формою за умов високої концентрації магнію та низької кислотності [1]. З іншого боку, перенасичення розчину певним мінералом (Mg^{2+} , NH_4^+ , PO_4^{3-}) є ключовим параметром, що визначає швидкість росту кристала [6].

Тривалість преципітації та характеристики утворених преципітатів залежать від кислотності розчину, перенасичення, температури та присутності інших іонів [7]. За нормальних умов урина часто буває перенасиченою каменеутворюючими речовинами. Незважаючи на це, в більшості випадків утворення каменя не відбувається. Деякі дослідники намагалися пояснити це наявністю в урині так званих захисних колоїдів. Останні дослідження не змогли підтвердити їх існування. Однак були виявлені певні речовини, які впливають на колоїдну стабільність урини та сприяють підтримувannya солей в розчиненому стані, чи, навпаки, їх кристалізації. Ці чинники було згруповано так [8]: солюбілізатори (підтримують солі у розчиненому стані і перешкоджають їх осадженню), інгібітори (в нормальній урині, які незначною мірою пригнічують кристалізацію, а у випадках нирковокам'яної хвороби відсутні чи наявні у малій кількості), комплексоутворювачі (зв'язують іони хелатовим зв'язком в нерозчинні комплексні сполуки), нуклеатори (кристал такої ж самої солі чи солі з подібною кристалічною ґраткою, який може порушити метастабільний стан солі в насиченому розчині). Згідно з літературою, такими сполуками для фосфатних солей можуть бути: сечовина, креатинін, гіппурова кислота, ксантин, хлорид натрію, цитрати, магній (солюбілізатори); цинк, марганець, кобальт та інші (інгібітори); іони кальцію, магнію, цитрати (комплексоутворювачі); сечові мукопротеїни, сульфаніламід, пірвіноградна кислота (Elloit); колаген, еластин (Neuman) та ін. (нуклеатори).

Реакція сечі – один з найбільш суттєвих чинників утворення каменів. Розчинюваність каменеформуєчих солей значною мірою залежить від реакції урини. Зміна рН урини може створити сприятливі умови для осадження деяких солей і, навпаки, для їх виділення з осаду, і навіть для розчинення деяких видів каменів. Наприклад, при рН урини 5,75 половина сечової кислоти знаходиться в

іонізованому стані; при рН 4,75 її іонізована частина становить близько 9%. Виходячи з рН урини, можна з великою точністю визначити хімічну природу каменя у хворих нирковокам'яною хворобою. Наприклад, при сильно вираженій кислій реакції урини з рН близько 5 та менше осаджується, в основному, сечова кислота, при рН 5,2-5,8 – урати, рН близько 7 сприятливий для осадження фосфату кальцію, а рН вище 7 – для фосфорнокислого аміак-магнезю. Більш слабка залежність від рН урини спостерігається по відношенню до оксалату кальцію, але і в цьому випадку кристалізація відбувається зазвичай при рН менше 6.

Механізми преципітації кальцій-фосфатних солей. З усієї різноманітності фосфатних солей (нюберіт – $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; струвіт – $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; гідроксіапатит – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot \text{CO}_3$; карбонат апатит – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; брушит – $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; октакальцій фосфат – $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) в природі найчастіше трапляється кальцій-фосфатні солі (Са-Р). Добре відомо, що у водних розчинах головно преципітовані такі кальцій-фосфатні фази: дикальцій фосфат (брушит, DCPD), октакальцій фосфат (ОСР) та гідроксіапатит (НА). При цьому, преципітована фаза найбільш ймовірно відразу перетвориться у гідроксіапатит (НА), який вважається найбільш термодинамічно стійкою фазою у фізіологічному середовищі (рН=7,4) [5]. Тоді як ОСР та DCPD є попередниками НА або метастабільними фазами Са-Р [9]. Відповідно до сучасного розуміння кінетики преципітації кальцій-фосфату попередня фаза буде преципітована з перенасиченого розчину і, зрештою, рекристалізується в НАР. Проміжною фазою, залежно від умов, можуть бути дикальцій фосфат дигідрат (DCPD), октакальцій фосфат (ТСР), три кальцій фосфат (ТСР) або аморфний кальцій фосфат (АСР) [5].

Для системи Са-Р з'ясовано, що швидкість нуклеації (J) ОСР більша ніж швидкість нуклеації НА на 10 порядків, при цьому НА є термодинамічно стійкішою фазою (рис. 1) [9]. Параметр J зростає з підвищенням кислотності рН. Різниця між швидкістю нуклеації НА та ОСР зменшується з підвищенням рН. Швидкість нуклеації DCPD є найбільшою серед швидкостей Са-Р фаз. Значення вільної енергії (G) зменшуються у разі підвищення рН. Цікавим є також вплив концентрації Ca^{2+} та HPO_4^{2-} на параметри системи. Зокрема, було встановлено, що значення G для всіх трьох розглянутих фаз Са-Р стають від'ємними у разі підвищення концентрації Ca^{2+} та HPO_4^{2-} при рН=7,4. DCPD стає найбільш кінетично сприятливою фазою, коли концентрація кальцію та фосфату є вищою, ніж нормальна, при рН=7,4. З вищезазначеного видно, що значення рН є результирующим чинником, що впливає на Са-Р нуклеацію [9].

В літературі описані також інші механізми утворення фосфатних солей урини. Зокрема, на сьогоднішній день з'ясовано, що поява солей в урині зумовлена процесом преципітації полівалентних катіонів і аніонів внаслідок залуження урини через гідроліз сечовини на аміак та вуглекислий газ. Каталізатором цієї реакції є фермент уреаза, який виділяється низкою бактерій, що завжди існують в уринному тракті живого організму. Порушення умов рівноваги розмноження бактерій збільшує або зменшує величину виділеного ними ферменту уреаза, що своєю чергою, спричинює зміну кінетики реакції гідролізу сечовини, а отже і кислотності урини. Такі процеси зумовлюють зміни умов протікання реакції преципітації, що супроводжується появою зазначення різноманітності солей неорганічного складу [10–14].

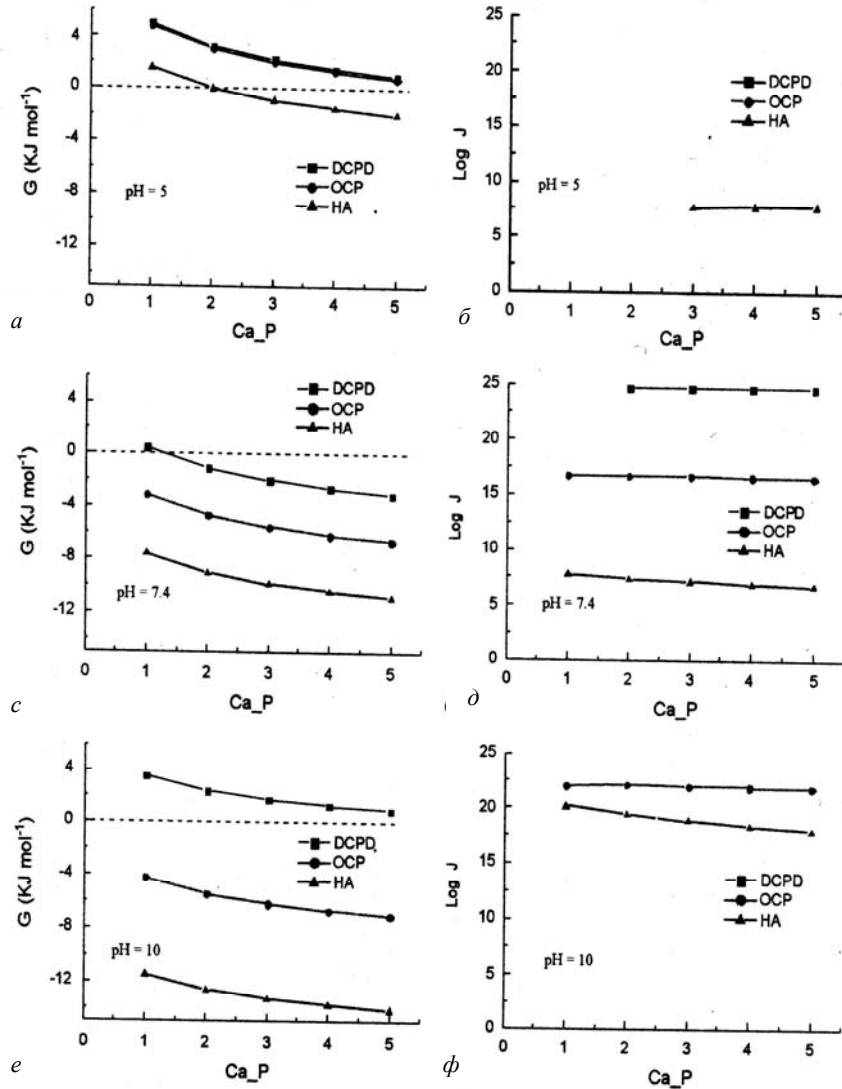


Рис. 1. Вплив концентрацій Ca^{2+} та HPO_4^{2-} на Ca-P преципітацію:
 а – ΔG при $\text{pH}=5$; б – J при $\text{pH}=5$; с – ΔG при $\text{pH}=7,4$; д – J при $\text{pH}=7,4$;
 е – ΔG при $\text{pH}=10$; ф – J при $\text{pH}=10$

З проведеного аналізу можна зробити певні висновки. Існує низка механізмів преципітації фосфатних каменів урини. Зокрема, зміна pH -середовища, відношення молярного складу кальцію до фосфору. Певні біологічні чинники (розклад ферменту уреазы) можуть сприяти зміні pH та утворенню солей. Швидкість формування та стабільність утвореної фази залежать від таких чинників як: початкова концентрація реактантів, температура та pH розчину. Визначено, що найбільш термодинамічно стабільною формою фосфат-кальцію є

гідроксиапатит. Для цього були проаналізовані швидкість нуклеації та величина вільної енергії досліджуваної системи. Інші механізми каменеутворення є не до кінця зрозумілими і потребують подальших досліджень.

1. *Babić-Ivančić Vesna, Kontrec Jasminka, Kralj Damir, Brečević Ljerka.* Precipitation Diagrams of Struvite and Dissolution Kinetics of Different Struvite Morphologies // *Croatia Chemica Acta*. 2002. Vol. 1. N 75. P. 89–106.
2. *Гжегоцький М., Шуляк О., Мисаковець О., Мельник О.* Нирки. Лабораторні методи дослідження. Л.: Світ, 2002. 88 с.
3. *Карпенко В., Абрамов Ю., Кривошей Н.* Амбулаторная урология. К.: Здоров'я, 1980. 255 с.
4. *Grases F., Söhnel O., Vilacampa A., March J.* // *Clinica Chimica Acta*. 1996. Vol. 45. 244 p.
5. *Valsami-Jones E.* Calcium phosphate precipitation // *Scope Newsletter*. N 41. P. 15–21.
6. *Kofina A.N., Koutsoukos P.G.* Spontaneous Precipitation of Struvite from Synthetic Wastewater Solutions // *Crystal Growth and Desighn*. 2005. Vol. 5. N 2. P. 489–496.
7. *Parsons Simon.* Struvite precipitation // *Scope Newsletter*. N 41. P. 8–16.
8. *Маждраков Г., Попов Н.* Болезни почек. София: Медицина и физкультура, 1973. 784 с.
9. *Lu Xiong Yan.* Theoretical analysis of calcium phosphate precipitation in simulated body fluid // *Biomaterials*. 2005. N 26. P. 1097–1108.
10. *Griffit D.P.* Urease stones // *Urol. Res*. 1979. Vol. 7. P. 215–221.
11. *Fleisch H.* Inhibitors of calcium phosphate precipitation and their role in biological mineralization // *J. Cryst. Growth*. 1981. Vol. 53. P. 120–134.
12. *Mobley H.L.T., Island M.D., Hausinger R.P.* Molecular biology of microbial ureases. // *Microbiol. Rev*. 1995. Vol. 59. P. 451–480.
13. *Brown P., Ackermann D., Finlayson B.* Calcium oxalate dehydrate (weddellite) precipitation // *Cryst. Growth*. 1989. Vol. 39. P. 285–292.
14. *Frincu M.C., Fogarty C.E., Swif J.A.* Epitaxial relationships between uric acid crystals and mineral surfaces: a factor in urinary stone formation // *Langmuir*. 2004. Vol. 20. P. 6524–6529.

**PRECIPITATION AS A MECHANISM OF PHOSPHATIC STONES
FORMATION****I. Yarynovska**

*Ivan Franko Lviv National University,
Dragomanov Str., 50, UA-79005 Lviv, Ukraine
e-mail: ivanka_82@rambler.ru*

The present article introduces the mechanisms of phosphatic stones formation. The chemical principles of calcium phosphate precipitation, described in literature are reviewed. The dependence of free energy and nucleation rate of calcium phosphate (Ca-P) precipitation from the pH value on the base of kinetic analysis was investigated. The influence of supersaturation, temperature and different mixtures on precipitation was also taken into account. The processes that inhibit stone formation were analyzed.

Key words: urine, salts, precipitation, phosphates.

Стаття надійшла до редколегії 15.09.2006
Прийнята до друку 26.02.2007