

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

Изатулина

Изатулина Алина Ростамовна

**КРИСТАЛЛОГЕНЕЗИС И КРИСТАЛЛОХИМИЯ ОКСАЛАТОВ
КАЛЬЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ КАМНЕЙ ЧЕЛОВЕКА**

Специальность 25.00.05 – минералогия, кристаллография

Автореферат диссертации на соискание ученой
степени кандидата геолого-минералогических наук

Санкт-Петербург
2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Научные руководители:

Пунин Юрий Олегович

доктор геолого-минералогических наук
Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

Франк-Каменецкая Ольга Викторовна

доктор геолого-минералогических наук,
Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

Официальные оппоненты:

Иванюк Григорий Юрьевич

доктор геолого-минералогических наук,
Геологический институт Кольского научного центра РАН, г. Апатиты

Морозов Михаил Владимирович

кандидат геолого-минералогических наук,
Санкт-Петербургский горный университет,
г. Санкт-Петербург

Ведущая организация:

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск

Защита состоится 25 мая 2017 года в 17 ч. 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.232.25 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Санкт-Петербургском государственном университете по адресу: 199178, Санкт-Петербург, 10-я линия В.О., д. 33-35, Институт Наук о Земле, ауд. 74.

e-mail: e.badanina@spbu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. А.М. Горького Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Университетская наб. 7/9). Автореферат и диссертация размещены на сайте <https://disser.spbu.ru/disser/soiskatelyu-uchjonoj-stepeni/dis-list/details/14/1321.html>

Автореферат разослан « »

2017 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат геол. – мин. наук

Е.В. Баданина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность исследования.

Практически все встречающиеся в природе соли щавелевой кислоты (оксалаты) имеют биогенное происхождение. Часто они образуются в результате взаимодействия продуктов метаболизма живых организмов (птиц, животных, микроскопических грибов, лишайников) с горными породами и минералами. Оксалаты кальция (двуводный уэдделлит и одноводный уэвеллит), которым посвящена настоящая работа, являются одними из самых распространенных патогенных минералов, образующихся в организме человека и животных (в мочевой системе, легких, слюнных железах и др.). Кроме того, они встречаются и в растениях.

Изучение кристаллогенезиса и кристаллохимии оксалатов кальция в организме человека позволяет понять механизмы патогенной биоминерализации и открывает новые возможности для решения широкого круга прикладных задач, направленных на разработку новых методов профилактики и лечения социально значимых заболеваний, связанных с литиазом, среди которых наиболее распространённой является мочекаменная болезнь (уролитиаз). В Санкт-Петербурге и Ленинградской области оксалатные почечные камни составляют 74.5% (относительно всех случаев уролитиаза).

Кристаллическая структура уэдделлита и уэвеллита почечных камней известна (Tazzoli and Domeneghetti 1980), однако влияние на неё воды исследовано недостаточно полно, что не позволяет проанализировать, как содержание воды влияет на устойчивость структуры.

Базовые представления о механизмах формирования мочевых камней были получены на основании изучения их онтогении (Корого 1992; Зюзук 2001; Полиенко и др. 1997 и др.). Современные представления о механизмах образования уролитов, представляющих собой минерал-белковые агрегаты, базируются, в первую очередь, на результатах модельных экспериментов, свидетельствующих о сложных многофакторных процессах, проходящих при активном участии органической компоненты физиологического раствора (Xie et al. 2014; Sun et al. 2016). Единого мнения по поводу механизмов образования мочевых камней и особенностям кристаллизации оксалатов кальция уролитов не существует. Закономерности влияния вещества белковой природы на их образование и состав требуют уточнения. Роль бактерий и вирусов в процессе камнеобразования практически не исследована. Многочисленные экспериментальные данные по кристаллизации оксалатов кальция, часто плохо согласуются между собой, что

указывает на существенное влияние условий кристаллизации (температуры, пересыщения, химизма среды и т.д.) на их образование и устойчивость, а также кинетику кристаллизации.

Цель исследования.

Получение новых знаний по кристаллогенезису и кристаллохимии оксалатов кальция почечных камней человека.

Основные задачи.

1. Исследование механизма возникновения тонкой осцилляционной зональности оксалатных почечных камней.

2. Изучение влияния воды на кристаллическую структуру оксалатов кальция почечных камней; разработка экспрессного рентгеновского метода определения количества воды в структуре уэделлита.

3. Выявление влияния условий кристаллизации (температура, пересыщение, время, pH, органические и неорганические добавки, бактерии и вирусы) на фазовый состав оксалатов кальция почечных камней.

4. Изучение влияния органических и неорганических добавок, а также бактерий на нуклеацию и рост оксалатов кальция. Выявление механизма формирования агрегационной структуры оксалатных почечных камней.

Объекты и методы исследования.

Фактическую основу диссертации составляют результаты изучения почечных камней, удаленных по медицинским показаниям у жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской области, а также модельные эксперименты. Образцы камней были паспортизованы (сопровождены анкетными и медицинскими данными). Синтез оксалатов кальция осуществляли методом осаждения из растворов при различных pH (от 4.5 до 7.5) и температурах (от комнатной до 58°C). Было проведено две серии синтезов: из растворов, содержащих ионы кальция и оксалат-ионы (оксалатная система) и из растворов, моделирующих физиологический раствор по неорганическим компонентам (биомиметический синтез). В обеих системах изучали влияние на фазообразование органических и неорганических добавок, которые входят в состав раствора в норме и патологии (аминокислоты, белки, питательные среды, ионы магния, натрия, карбонат ионы, мочевины), а также бактерий и вирусов (кишечная палочка (*Escherichia coli* K-12), синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), клебсиелла (*Klebsiella pneumoniae* 4140), золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus* 474-ВПХ), гепатит, ротавирус, коксаки В).

Периоды индукции кристаллизации оксалатов кальция определяли визуально.

Собранная автором коллекция почечных камней (1351 образец) и продукты синтезов были исследованы широким комплексом методов: монокристалльная и порошковая рентгенография (в том числе при высоких температурах), ИК-спектроскопия, поляризационная и электронная микроскопия, биологические методы, гранулометрический анализ, спектрофотометрический метод. Метод монокристалльного рентгеноструктурного анализа применяли для уточнения кристаллических структур уэделлитов и уэвеллитов почечных камней с различным содержанием воды; порошковую рентгенографию – для определения фазового состава мочевых камней и продуктов синтеза, определения параметров элементарной ячейки биологических и синтетических оксалатов кальция, изучения перехода двухводного оксалата кальция в одноводный при нагревании, а также при количественном анализе методом Ритвельда соотношения синтезированных фаз оксалатов кальция с различным содержанием воды; ИК-спектроскопию – для фазового анализа почечных камней; поляризационную и электронную микроскопию – для изучения структуры камней и выявления включений других фаз; биологические методы (рассев фрагментов камней на питательных средах) – для выявления и определения с помощью специализированных атласов видового состава микроскопических грибов, а также бактерий в почечных камнях разного фазового состава; гранулометрический анализ – для получения кривых распределения кристаллов оксалатов кальция, полученных в различных условиях, по размерам; спектрофотометрический метод – для изучения адсорбции глутаминой кислоты на одноводном оксалате кальция. Для изучения тонкой осцилляционной зональности уэвеллитовых почечных камней был применен фрактальный анализ профилей зональности в оттенках серого цвета, построенных по фотографиям шлифов.

Научная новизна.

Впервые получены статистические характеристики осцилляционной зональности уэвеллитовых почечных камней по органическому веществу, что позволило с учетом данных модельных экспериментов предложить генетический механизм ее возникновения. Оценены пределы вариаций содержания воды в оксалатах кальция почечных камней, их влияние на кристаллическую структуру уэделлита и ее стабильность. В условиях модельных экспериментов получены новые данные по влиянию на оксалатное камнеобразование в организме человека условий кристаллизации (температура, pH, время,

химизм среды), а также бактерий и вирусов. Предложен механизм формирования почечных камней агрегационной структуры. Результаты работы расширили знания о кристаллогенезисе и кристаллохимии патогенных минералов живых организмов и внесли свой вклад в развитие теории оксалатного камнеобразования в организме человека.

Практическое значение.

Выявлены компоненты физиологического раствора и микроорганизмы ингибирующие и иницирующие кристаллизацию оксалатов кальция в моче, что позволяет наметить пути к разработке эффективных методов профилактики мочекаменной болезни с использованием известных фармакологических и витаминных препаратов, биодобавок и минеральных вод соответствующего состава. В медицинских учреждениях Санкт-Петербурга (Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Александровская больница, Лаборатория мочекаменной болезни ООО «Иверия») на основании полученных в процессе работы данных по фазовому составу и онтогении почечных камней больным даются рекомендации по диете для предотвращения рецидивов мочекаменной болезни. Разработанный метод определения содержания воды в уэдделлите почечных камней является перспективным для экспрессной характеристики уэдделлитов любого происхождения и оценки их устойчивости. Результаты проведенных исследований используются в лекционных курсах «Кристаллическое вещество в живых организмах» и «Биоминералогия и органическая минералогия» для студентов Института наук о Земле СПбГУ.

Защищаемые положения.

1. Осцилляционная зональность уэвеллитовых камней по органическому веществу фрактальна, характеризуется периодической и хаотической составляющими и может быть количественно описана с использованием от 2 до 5 параметров. Ее возникновение обусловлено колебаниями состава физиологического раствора на поверхности растущего агрегата, вызванными внешними факторами, а также автоколебательным характером кристаллизации.

2. Оксалаты кальция почечных камней человека характеризуются переменным количеством воды, что отражает нестационарные условия их образования. По мере увеличения содержания «цеолитной» воды в структуре уэдделлита растет число октаэдрических группировок из молекул воды, что сопровождается расширением каналов, проходящих через начало координат вдоль [001],

увеличением размера полиэдра кальция и параметра a элементарной ячейки.

3. Образование уэвеллита в аналоге физиологического раствора происходит при концентрации оксалат-ионов, соответствующей оксалатурии. Кристаллизации в условиях оксалатурии метастабильного уэделлита с различным содержанием воды (наряду с уэвеллитом) способствуют неорганические и органические добавки (ионы магния, натрия, карбонат-ионы, белковые соединения), а также присутствие бактерий и вирусов.

4. Агрегация кристаллов уэвеллита, приводящая к камнеобразованию, происходит по механизму захвата мелких частиц крупными, следует автокаталитической кинетике и усиливается с увеличением пересыщения физиологического раствора. Примеси аминокислот ослабляют агрегацию за счет адсорбционного торможения роста кристаллов уэвеллита.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих научных совещаниях: 2-ой Европейской минералогической конференции (Римини, 2016), Международном симпозиуме «Химия для биологии, медицины, экологии и сельского хозяйства» (Санкт-Петербург, 2015), 8-ой Европейской конференции по минералогии и спектроскопии (Рим, 2015), Международном симпозиуме «Биококсовые взаимодействия» (Санкт-Петербург, 2008, 2011, 2014), 12-ом Международном симпозиуме по биоминерализации (Фрайберг, 2013), 28-ом Европейском Кристаллографическом совещании (Уорик, 2013), Международной конференции «Кристаллогенезис и минералогия» (Санкт-Петербург, 2007; Новосибирск, 2013), Российском совещании по органической минералогии» (Сыктывкар, 2009; Черноголовка, 2013), Международном совещании по кристаллохимии, рентгенографии и спектроскопии минералов (Санкт-Петербург, 2011), Федоровских сессиях (Санкт-Петербург, 2006, 2008, 2012), 6-ом Международном симпозиуме Минералогические музеи (Санкт-Петербург, 2008), Международном совещании по биоминералогии (Луцк, Украина, 2008) и др.

По теме диссертации опубликовано 52 работы, в том числе 4 главы в коллективных монографиях и 11 статей (из них 8 из списка ВАК); 8 публикаций вошли в международные системы цитирования Web of Science и Scopus.

Работа выполнена при поддержке Санкт-Петербургского государственного университета (проект 3.38.243.2015), Российского Фонда Фундаментальных Исследований: проекты 12-05-31415-мол-а

(руководитель), 13-05-90432-Укр_ф_а (исполнитель), 10-05-00881-а (исполнитель), 11-05-90425-Укр_ф_а (исполнитель). Результаты исследований онтогении почечных камней отмечены дипломом Российского минералогического общества за победу в конкурсе докладов молодых ученых России на международной конференции «Федоровская сессия 2008».

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения и списка литературы. Общий объем диссертации 189 страницы, включая 52 рисунка, 27 таблиц и библиографию из 247 наименований. В главе 1 представлен обзор литературы по образованию биогенных оксалатов кальция в природе, рассмотрены данные по кристаллизации оксалатов кальция. Глава 2 посвящена описанию методов и подходов, использованных в работе. В главе 3 по результатам исследования широким комплексом методов дана характеристика коллечки почечных камней жителей Санкт-Петербурга. В главе 4 рассмотрены результаты фрактального анализа тонкой осцилляционной зональности узуеллитовых почечных камней. В главе 5 приводятся результаты исследования влияния воды на кристаллическую структуру одноводного и двухводного оксалатов кальция, а также рассматриваются преобразования узуеллита под действием температуры. Глава 6 посвящена результатам синтеза оксалатов кальция при различных условиях, включающих физиологические. Рассматривается кристаллизация в присутствии органических и неорганических добавок, бактерий и вирусов; предлагается модель образования почечных камней агрегационной структуры. В заключении приведено тезисное изложение основных результатов работы.

Благодарности. Работа выполнена на кафедре кристаллографии геологического факультета СПбГУ под руководством д.г.-м.н, проф. Ю.О. Пунина и д.г.-м.н, проф. О.В. Франк-Каменецкой, которым автор благодарен за всестороннюю помощь и обучение с момента прихода на кафедру. Автор выражает особую благодарность д.г.-м.н. проф. О.А. Головановой (ОмГУ им. Ф.М. Достоевского, г. Омск) за то, что она обратила ее внимание на проблему патогенной минерализации в организме человека и всестороннюю помощь на начальном этапе работы и д.г.-м.н А.Г. Штукенбергу за обучение методам фрактального анализа и всесторонние консультации во время работы. Автор признателен за помощь в проведении исследований всем сотрудникам кафедры кристаллографии и РЦ «Рентгенодифракционные методы исследования», особенно С.В. Кривовичеву, М.А. Кузьминой, А.М. Николаеву, И.В. Рождественской, М.Г. Кржижановской, О.С.

Грунскому, Н.В. Платоновой, Е.Н. Котельниковой, Т.Ф. Семеновой, С.Н. Бритвину, Е.Ю. Авдонцевой, А.А. Золотареву, Д.В. Спиридоновой, В.Б. Трофимову, Т. Л. Паникоровскому и др. Автор хочет поблагодарить студентов, аспирантов и сотрудников кафедры неорганической химии Омского государственного университета им. Ф. М. Достоевского и Омского филиала Института катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, особенно Е.Ю. Ачкасову, Т.В. Хлянову, А.А. Рабинович, Н.Н. Войтенко за помощь в проведении гранулометрического и спектрофотометрического анализов. За предоставленные образцы почечных камней автор благодарен сотрудникам Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования, Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Александровской больницы, Лаборатории мочекаменной болезни. Автор признателен за помощь в проведении модельных экспериментов в присутствии бактерий и вирусов сотрудников лаборатории вирусных гепатитов Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, кафедры микробиологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, особенно В.В. Малышеву и Е.П. Сиволодскому, а также снс биологического факультета СПбГУ М.С. Зеленской за проведение биологических исследований. Также автор выражает благодарность за помощь в подготовке фотографий шлифов снс Института геологии и геохронологии докембрия РАН П.Я. Азимову.

Особенную благодарность хочется выразить моему мужу В.В. Гуржию без помощи и поддержки которого эта работа была бы невозможна, а также моим дорогим дочкам и родителям за вдохновение и поддержку.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ (по защищаемым положениям).

1. Осцилляционная зональность уэвеллитовых камней по органическому веществу фрактальна, характеризуется периодической и хаотической составляющими и может быть количественно описана с использованием от 2 до 5 параметров. Ее возникновение обусловлено колебаниями состава физиологического раствора на поверхности растущего агрегата, вызванными внешними факторами, а также автоколебательным характером кристаллизации.

С использованием фрактального подхода проведено детальное исследование тонкой зональности уэвеллитовых камней по органической компоненте (табл. 1).

Таблица 1. Статистические характеристики зональности увеллиговых почечных камней по результатам фрактального анализа.

Камень	Число точек	Период зональности			$H_{\beta}^{##}$	$H_L^{##}$	D_{max}
		Визуально, мм	По спектру мощности, мм	По АСФ [#] , мм			
1	Участок 1	1086 (4.7 мм)	-	0.01; 0.08	0.71	0.29	3.5
	Участок 2	717 (3.0 мм)	0.07	0.01; 0.02; 0.08	0.39	0.69	1.6
	Участок 3	917 (3.9 мм)	0.10	0.02; 0.08	0.5	0.29	1.5; 3.2**
	Участок 4	544 (2.3 мм)	0.07	0.08; 0.16	0.43	0.29	2.3; 2.6**
	Участок 5	381 (1.6 мм)	0.05	0.08; 0.20	0.46	0.35	2.5; 3.3**
2	Суммарный	1064 (4.5 мм)	0.07; 0.50	0.04; 0.08	0.37	0.14	2.5; 3.6**
	Участок 1	925 (3.9 мм)	0.10	0.30	0.39	0.39	1.7
	Участок 2	505 (2.2 мм)	0.01; 0.10	0.08	0.37	-0.22*	2.5; 3.4**
	Участок 3	604 (2.6 мм)	0.01; 0.10	0.04	0.48	0.22	2.9; 4.2**
	Участок 4	525 (2.2 мм)	0.01; 0.10	0.08	0.45	0.28	2.8
3	Участок 5	580 (2.5 мм)	0.10	0.08	0.35	0.28	2.6
	Суммарный	1575 (7.0 мм)	0.01; 0.10; 0.50	0.01; 0.04	0.51	0.21	3.2; 4.0**
	Сферолит 1	476 (2.1 мм)	0.10	0.08	0.55	0.15	2.2; 2.9**
	Сферолит 2	1706 (7.6 мм)	0.03; 0.30	0.01; 0.04	0.49	0.32	2.2; 2.5**
	Сферолит 3	685 (3.0 мм)	0.02; 0.10	0.01	0.45	0.37	2.8

* Метод неадекватен в этом случае, так как полученная величина выходит за рамки допустимых значений

АСФ – автокорреляционная функция; ## скейлинговые показатели

**Зависимость $D(d)$ характеризуется двумя величинами насыщения

Практически на всех оксалатных камнях видны колебания интенсивности окраски, проявляющейся на разных уровнях: более тонкие и темные (то есть обогащенные органической составляющей) зоны чередуются с более широкими и светлыми (рис. 1). Таким образом, в зональности почечных камней прослеживается четкая иерархическая структура, что свидетельствует о её самоподобии.

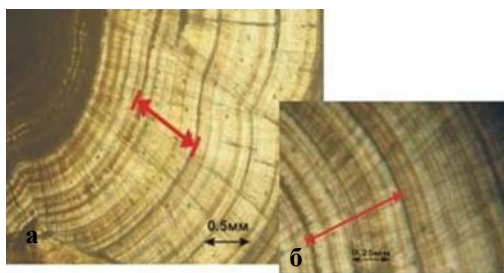


Рисунок 1. Пример проявления самоподобия зональности в узеллитовом камне (камень 1, табл. 1): а) фотография шлифа, б) увеличенная часть одной из крупных зон (М). На рис. 1а хорошо видны шесть ~ одинаковых по толщине (~ 0.5 мм) широких пачек слоев, разделенных более

толстыми прослойками органического вещества. На рис. 1б показано, что внутри каждой пачки можно выделить еще пять периодов (~ 0.1 мм), каждый из которых в свою очередь состоит из еще пяти-шести более мелких слоев (~ 0.02 мм).

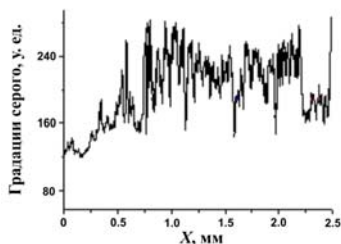


Рисунок 2. Пример зависимости интенсивности окраски от пространственной координаты в узеллитовом камне (камень 1, табл. 1).

Поиск скрытой периодичности зависимости интенсивности окраски от радиальной пространственной координаты (рис. 2) с помощью методов быстрого преобразования Фурье и анализа автокорреляционной функции показал, что зональность почечных камней не является ни строго детерминированной (периодической), ни случайной и должна описываться с помощью концепции детерминированного хаоса. Об этом же говорит и иерархический характер зональности, то есть ее самоподобие на разных масштабных уровнях (рис. 1).

Величины скейлинговых показателей (параметров самоподобия зональности) показывают, что основной вклад в поведение камнеобразования дает хаотическая динамика, т.е. система зональности антиперсистентна. Поведение исследуемой системы, характеризующееся профилем зональности, в нашем случае определяется интенсивностью захвата камнем органики и может

определяться несколькими параметрами: пересыщением по оксалат-иону, содержанием органической компоненты, величиной рН (всех параметров мы можем и не знать).

Детальный анализ сложности исследуемой системы по размерности странного аттрактора показал, что в пределах профиля зональности по всему камню можно выделить области с двумя различными типами динамики. Первый тип: участки с малым количеством органической компоненты, которым соответствует более сложная динамика (в среднем, $D = 3.3$). Предположительно, это участки, характеризующиеся относительно быстрым ростом сферолита. Второй тип: участки, содержащие большее количество органики, которым соответствует более простая динамика (в среднем, $D = 2.3$). Можно предположить, что это участки, характеризующиеся более медленным ростом сферолита. Таким образом для описания процесса формирования зональности в богатых органическим веществом участках требуется в среднем на один параметр меньше. Анализ полученных данных (табл. 1) показывает, что сложность разных камней или даже разных участков одного камня может быть различной (D колеблется в значительном диапазоне от 1.6 до 4.2).

Периодические колебания состава физиологической жидкости могут быть связаны с процессами изменения состояния организма. Другими источниками зональности могут быть автоколебания скоростей роста агрегата или параметров среды на фронте роста камня. Возможным источником автоколебаний могут быть процессы, связанные с отравлением роста уэвеллита органикой, в частности, присутствующими в органической составляющей аминокислотами. Как литературные, так и полученные нами в модельных экспериментах результаты свидетельствуют о сильном ингибирующем действии аминокислот на процесс кристаллизации одноводного оксалата по механизму Кабреры-Вермили. При этом концентрации аминокислот в физиологическом растворе (моче) достаточны для торможения процессов зарождения и роста кристаллов уэвеллита. При обычном аминокислотном составе мочи пересыщение на фронте роста камня по оксалату кальция соответствует $\gamma \leq 7$, что приводит к ингибированию роста камня адсорбирующейся примесью, остановке роста и осаждению органики на поверхности камня. Повышение пересыщения на фронте роста до $\gamma \geq 10$ вызывает возобновление роста с захватом органического вещества. В результате возникает осцилляционная зональность по органическому веществу. Этот механизм должен давать регулярные колебания, но с учетом влияния внешних случайных

факторов (шума) регулярность будет нарушаться, и будет возникать разупорядоченная (фрактальная) зональность уэвеллитовых агрегатов. Предложенный механизм должен порождать антиперсистентную динамику – резкие колебания концентрации органики и сильную контрастность профиля зональности. Для описания предлагаемого механизма достаточно трех уравнений (перенос оксалата, перенос органической примеси, отравление роста по Кабрере), что соответствует, в целом, найденным значениям размерности странного аттрактора (табл. 1).

2. Оксалаты кальция почечных камней человека характеризуются переменным количеством воды, что отражает нестационарные условия их образования. По мере увеличения содержания «цеолитной» воды в структуре уэдделлита растет число октаэдрических группировок из молекул воды, что сопровождается расширением каналов, проходящих через начало координат вдоль [001], увеличением размера полиэдра кальция и параметра a элементарной ячейки.

Методом монокристалльного рентгеноструктурного анализа уточнены кристаллические структуры уэвеллитов и уэдделлитов почечных камней (19 экспериментов).

Кристаллическая структура уэвеллита (пр. гр. $P2_1/c$) состоит из двух типов чередующихся слоев, параллельных плоскости (100). Катионы кальция расположены в центре искаженной квадратной антипризмы. Структурный мотив слоев первого типа образуется в результате объединения кальциевого полиэдра с тремя соседними полиэдрами через общие ребра. Слои второго типа состоят из оксалат-ионов и молекул воды, связанных водородными связями вдоль оси c , и лежащих в плоскости (010). По результатам проведенного исследования и имеющимся литературным данным значимые вариации параметров элементарной ячейки биогенных уэвеллитов (пределы вариаций $\geq 10\sigma$) не связаны с замещениями в позициях кальция и могут быть объяснены присутствием в полостях между цепочками « $C_2O_4 - W1 - W2 - C_2O_4$ » дополнительных молекул воды $W3$, атомы кислорода которой могут быть разупорядочно расположены в существенно вакантных позициях с координатами $\frac{1}{2} 0 0$, $\frac{1}{2} 0 \frac{1}{2}$ и $\frac{1}{2} \frac{1}{4} 0$. Общая формула уэвеллита: $CaC_2O_4 \cdot (1+x)H_2O$, где $x \leq 0.07$ формульных единиц (ф.ед.). Расстояния между атомами кислорода дополнительных молекул воды $OW3$ и атомами кислорода, локализованными в двух расщепленных позициях ($OW11, OW12$) и ($OW21, OW22$): $OW3 - OW11, OW12 = 2.60 - 2.65 \text{ \AA}$, $OW3 - OW21, OW22 = 2.86 - 2.69 \text{ \AA}$.

Основными «строительными» блоками кристаллической структуры уэдделлита (пр. гр. $I4/m$) являются Са-полиэдры - слегка искаженные «томсоновские кубы» (квадратные антипризмы). Каждый атом кальция окружен шестью атомами кислорода ($4O1+2O2$), принадлежащими четырем эквивалентным оксалатным группам, а также двумя атомами кислорода молекул воды ($OW1, OW2$). Каждый Са-полиэдр связан через общие ребра с двумя соседними Са-полиэдрами, что приводит к образованию бесконечных цепочек из квадратных антипризм вдоль направления $[001]$. Связь между этими цепочками осуществляется посредством ... $C_2O_4-H_2O-C_2O_4$... лент, расположенных в плоскости (100). В лентах связь между оксалат-ионами и молекулами воды осуществляется посредством водородных связей $OW1-H1\cdots O2$ и $OW2-H2\cdots O2$. В центре каналов, проходящих через начало координат и центр элементарной ячейки (на оси симметрии четвертого порядка) расположены молекулы «цеолитной воды» $W3$ (рис. 3), позиция атома кислорода которой расщеплена на две близкие независимые существенно вакантные позиции ($OW3$ и $OW31$), расстояние между которыми ~ 0.6 Å. Результаты проведенного исследования и имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что количество молекул «цеолитной» воды в уэдделлитах почечных камней меняется от 0.13 до 0.37 ф.ед., что соответствует формуле: $CaC_2O_4 \cdot (2+x)H_2O$, где $0.13 \leq x \leq 0.37$ ф.ед. Расстояние между атомами кислорода «цеолитной» воды ($OW3$ и $OW31$) и расположенными в том же канале атомами кислорода $OW1$ ($\sim 3.1-3.5$ Å) близки к расстоянию $OW1-OW1$ ($\sim 3.2-3.3$ Å), что позволяет говорить о присутствии в каналах структуры, кроме квадратных группировок из атомов кислорода $OW1$, незначительно искаженных октаэдрических группировок, основания которых образованы атомами $OW1$, а вершины – $OW3/OW31$. То, что расстояние $OW3-OW1$ (~ 3.5 Å) значительно больше расстояния $OW31-OW1$ (3.1 Å), позволяет предположить, что расщепление позиции «цеолитной» воды (появление позиции $OW31$) связано со стремлением структуры реализовать устойчивые кластерные группировки из молекул воды. Наличие запрещенного расстояния между атомами кислорода $OW3$, связанными через центр инверсии (1.9 – 2.2 Å), указывает на то, что центросимметричность структуры уэдделлита реализуется только статистически. Из соотношения заселенности соответствующих позиций следует, что по мере увеличения числа молекул «цеолитной» воды в структуре уэдделлита величина соотношения квадратных и октаэдрических группировок из молекул воды ($OW1$)₄: ($OW1$)₄($OW3/OW31$)₂ уменьшается от 6.7 до 1.7. При этом между числом молекул «цеолитной» воды x и длиной ребра

квадрата из атомов OW1 (расстоянием OW1– OW1 = 3.211 – 3.279 Å) существует значимая прямая корреляция ($R^2 = 0.95$) (рис. 4).

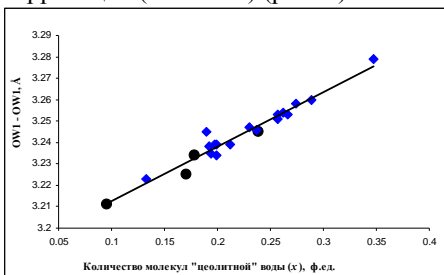
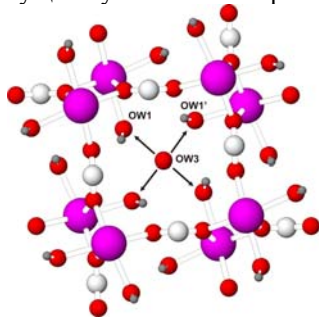


Рисунок 3. Фрагмент структуры уэдделлита, проекция на плоскость (001). Стрелками показано смещение атомов OW1 с увеличением значения x .

Рисунок 4. Зависимость межатомного расстояния OW1 – OW1 от количества молекул «цеолитной» воды в структуре уэдделлита; ромбы – уэдделлит почечных камней, круги – уэдделлит, полученный при участии микромицетов (Русаков и др. 2014).

Смещение атомов кислорода OW1, локализованных в плоскости симметрии, по мере увеличения величины x приводит к изменениям и других межатомных расстояний. В кальциевом полиэдре все длины связи имеют тенденцию к увеличению: самая короткая связь с атомом кислорода OW1 меняется от 2.390 до 2.395 Å; более длинная с атомом кислорода OW2 – от 2.445 до 2.457 Å. В результате прослеживается прямая корреляция между средним расстоянием $\langle \text{Ca} - \text{O} \rangle$ (2.453 – 2.460 Å) и параметром a ($R^2 = 0.76$). Длины связей между катионами кальция и атомами кислорода оксалатных групп изменяются следующим образом: Ca – O1 = 2.453 – 2.463 Å и 2.494 – 2.506 Å; Ca – O2 = 2.445 – 2.449 Å.

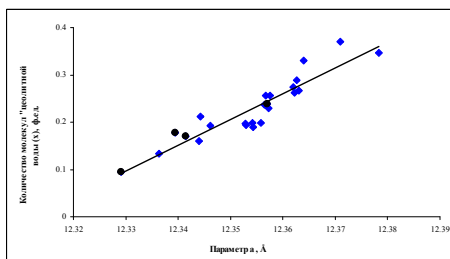


Рис.5 Зависимость параметра a от количества молекул «цеолитной» воды (x) в уэдделлите; ромбы – уэдделлит почечных камней, круги – уэдделлит, полученный при участии микромицетов (Русаков и др. 2014).

Изменение межатомных расстояний, в первую очередь, увеличение длин связей в плоскости (001), приводит к существенным

вариациям значений параметров элементарной ячейки. Наиболее существенно увеличивается параметр a (12.329 – 12.378 Å). Между значением параметра a и количеством «цеолитной» воды x наблюдается значимая прямая корреляция ($R^2 = 0.86$). Полученное линейное регрессионное уравнение:

$$x = 5.43a - 66.80 \quad (1)$$

позволяет определять количество молекул цеолитной воды в уэдделлите (x) со средней погрешностью ± 0.03 ф.ед. при точности определения параметра $a \leq 0.001 \text{Å}$.

Результаты проведенного исследования и имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что количество молекул «цеолитной» воды в уэдделлитах почечных камней (x) меняется более сильно, чем в уэдделлитах, образованных под действием микроскопических грибов (от 0.10 до 0.29 ф.ед., рис. 5). Значения x для уэдделлитов из монофазных камней варьируют в диапазоне от 0.13 до 0.24 ф.ед., что указывает на устойчивость уэдделлита в этом диапазоне. При уменьшении, также как и увеличении, количества «цеолитной» воды уэдделлит становятся неустойчивым и, вследствие дегидратации, постепенно превращается в уэвеллит.

3. Образование уэвеллита в аналоге физиологического раствора происходит при концентрации оксалат-ионов, соответствующей оксалатурии. Кристаллизации в условиях оксалатурии метастабильного уэдделлита с различным содержанием воды (наряду с уэвеллитом) способствуют неорганические и органические добавки (ионы магния, натрия, карбонат-ионы, белковые соединения), а также присутствие бактерий и вирусов.

Проведена массовая кристаллизация из аналогов физиологического раствора по неорганическим компонентам (биомиметические синтезы), в том числе в присутствии бактерий и вирусов (более ста экспериментов). По результатам рентгенофазового анализа осадков выявлено, что образование оксалатов кальция в условиях стабильности фосфатных фаз происходит при увеличении концентрации оксалат ионов до 1.5 ммоль/л (что в пять раз выше нормы). Это подтверждает связь оксалатного уролитиаза с оксалатурией. Оксалаты кальция присутствуют в осадках в соотношении 1:5 к фосфатам кальция и магния, которые преобладают. Влияние кислотности раствора как параметра, благоприятствующего образованию оксалатов, в наших опытах не подтверждается - вплоть до pH 4,0 оксалатов в осадках не обнаружено. Введение в систему бактерий (кишечная палочка, синегнойная палочка, клебсиелла, золотистый стафилококк), вирусов (вирус гепатита, коксаки В,

ротавирус) и белка (овальбумин, желатин) в условиях оксалатоурии приводит к увеличению количества образующихся оксалатов кальция.

Проведены синтезы из растворов в системе $\text{CaCl}_2\text{-(NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4\text{-H}_2\text{O}$ при варьировании температур, pH, соотношения камнеобразующих компонентов, времени образования осадка, скорости кристаллизации, неорганических и органических добавок, а также в присутствии бактерий (кишечная палочка, синегнойная палочка, клебсиелла, золотистый стафилококк) и вирусов (вирус гепатита, коксаки В, ротавирус) (более ста пятидесяти экспериментов).

Результаты рентгенофазового анализа осадков, полученных в экспериментах во многом не соответствуют как ожиданиям на основе теоретических соображений, так и литературным данным. Даже при самом коротком времени выдержки осадка с раствором, допускаемым экспериментом (60 минут от осаждения до рентгеновской съемки), уэделлит в осадке не обнаруживается. Уменьшение температуры, действие кинетического фактора (высокая скорость кристаллизации), увеличение соотношения $\text{Ca/C}_2\text{O}_4$, широкие вариации pH также не приводят к образованию уэделлита.

Двуводный оксалат кальция был получен в присутствии ионов Mg^{2+} и CO_3^{2-} - ионов (табл. 2). Стабилизируют двуводный оксалат кальция также такие мощные ингибиторы роста уэвеллита как белки.

Таблица 2. Характеристика оксалатов кальция, синтезированных в присутствии различных добавок (оксалатная система)

Добавки	Соотношение уэвеллит/уэделлит	Параметры уэделлита	
		a , Å	Содержание «цеолитной» воды x , ф.ед.
Mg^{2+}	3:1	12.365 (2)	0.34
CO_3^{2-}	5:1	12.357 (1)	0.30
овальбумин	5:2	12.349 (1)	0.26
кишечная палочка	5:2	12.344 (1)	0.23
синегнойная палочка	5:2	12.341(2)	0.21
вирус гепатита	5:2	12.351 (1)	0.28
ротавирус	3:1	12.344 (1)	0.23
золотистый стафилококк	5:2	12.346 (2)	0.24

Также уэделлит обнаружен в осадках, полученных в присутствии бактерий (кишечная палочка, синегнойная палочка,

клебсиелла, золотистый стафилококк) и вирусов (вирус гепатита, коксаки В, ротавирус). Значения x , определенные для уэдделлитов, полученных в присутствии органических и неорганических добавок, на основании параметра a (по уравнению (1)) варьируют от 0.21 (синегнойная палочка) до 0.34 (Mg^{2+}). В уэдделлитах, образовавшихся в присутствии бактерий и вирусов, количество воды ($x = 0.21 - 0.28$ ф.ед.) меньше, чем в других, т.е. уэдделлит более стабилен. Это подтверждается тем, что при высушивании осадка двуводный оксалат кальция сохраняется только в присутствии органических добавок. На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что главным фактором, определяющим кристаллизацию оксалатных фаз разной водности, является состав физиологического раствора. Колебания концентрации стабилизирующих уэдделлит компонентов в физиологическом растворе будут приводить к чередованию оксалатных фаз в уrolитах (фазовой зональности), что часто наблюдается. Надо, однако, заметить, что получить монофазный уэдделлитовый осадок не удалось. Уэдделлит всегда кристаллизовался вместе с уэвеллитом и только в подчиненном количестве. При этом, моноуэдделлитовые почечные камни встречаются (в исследованной коллекции они составляют $\sim 2\%$). Величина x для таких уэдделлитов находится в диапазоне от 0.13 до 0.24 ф.ед., т.е. меньше, чем у уэдделлитов, полученных в модельных системах (табл.2).

4. Агрегация кристаллов уэвеллита, приводящая к камнеобразованию, происходит по механизму захвата мелких частиц крупными, следует автокаталитической кинетике и усиливается с увеличением пересыщения физиологического раствора. Примеси аминокислот ослабляют агрегацию за счет адсорбционного торможения роста кристаллов уэвеллита.

Определение периодов индукции оксалатов кальция в присутствии аминокислот и бактерий (более восьмидесяти экспериментов) визуальным методом показало, что все добавленные бактерии (кишечная палочка, синегнойная палочка, Клебсиелла, золотистый стафилококк) ускоряют зародышеобразование. Наиболее сильный эффект у синегнойной палочки, при физиологическом пересыщении скорость нуклеации возрастает в 2.3 раза. Аминокислоты с двумя карбоксильными группами (глутаминовая и аспарагиновая) замедляют зародышеобразование, а при физиологическом значении концентрации аминокислот в моче ($C = 10^{-2}$ моль/л) нуклеация не наблюдалась в течении 30 минут. Такие аминокислоты как глицин и пролин наоборот ускоряют зародышеобразование оксалата кальция, возможно выступая в качестве центра зародышеобразования.

Использование гранулометрического анализа (более ста экспериментов) позволило установить, что все используемые в модельных экспериментах аминокислоты (глутаминовая, аспарагиновая аминокислоты, глицин, пролин и аланин) снижают средний размер кристаллов оксалата кальция почти в два раза. Максимальный ингибирующий эффект демонстрируют аминокислоты с двумя карбоксильными группами. При их максимальной концентрации ($C = 10^{-2}$ моль/л) кристаллов оксалата кальция размером более 0.03 мкм не было обнаружено.

Кроме того с использованием гранулометрического анализа было показано, что кривые распределения кристаллов оксалата кальция по размерам имеют следующие особенности: большие значения дисперсий и отчетливо выраженную (для больших промежутков времени) полимодальность (рис. 6), что указывает на возможную агрегацию оксалата кальция. Известно, что седиментационные (агрегационные) структуры характерны, в основном, для фосфатных и оксалатно-фосфатных почечных камней, хотя встречается и в чисто оксалатных камнях.

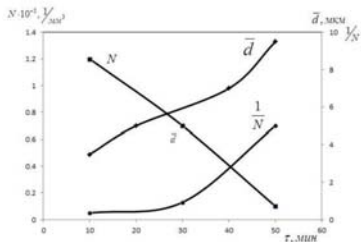
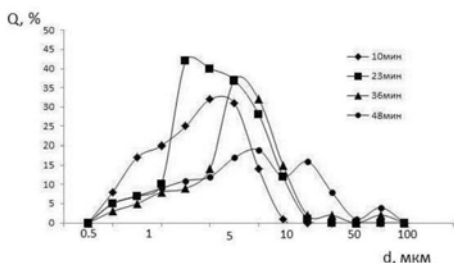


Рисунок 6. Пример изменения гранулометрического состава продукта кристаллизации во времени. Беспримесная система, $\gamma=7$. Для каждого интервала времени – по 5 повторных определений.

Рисунок 7. Пример изменения среднего размера агрегатов и их числа в единице объема раствора в ходе кристаллизации. Беспримесная система $\gamma=7$.

На основе литературных данных по кинетики кристаллизации оксалата кальция (Голованова и др. 2006а) и результатов гранулометрического анализа осадков оксалата кальция в беспримесной системе (рис. 6) была определена объемная концентрация выпавших кристаллов N , т.е. их количество в расчете на единицу объема кристаллизующегося раствора (рис. 7). Показано, что по мере кристаллизации на фоне возрастания размеров кристаллов их объемная концентрация падает, что однозначно указывает на

интенсивную агрегацию кристаллов в ходе осаждения продукта. Показательна в этом смысле зависимость величины N от начального пересыщения раствора. Как известно, скорость зарождения кристаллов, а соответственно, и число кристаллов в единице объема раствора должны экспоненциально возрастать с пересыщением. Отсюда должно быть $N \sim 1/\tau_{инд}$. По найденным для двух пересыщений $\gamma = 5$ и 10 временам индукции имеем:

$$\frac{N_{10}}{N_5} = \frac{\tau_5}{\tau_{10}} = \frac{1200}{271} \approx 4.5. \quad (2)$$

С другой стороны, оценка N по кинетическим и гранулометрическим данным дает

$$\frac{N_{10}}{N_5} = \frac{5.5 \cdot 10^3}{2.1 \cdot 10^4} \approx 0.26. \quad (3)$$

Таким образом, при пересыщении $\gamma=10$ число кристаллов уменьшается почти в 4 раза по сравнению с пересыщением $\gamma=5$. Это может быть объяснено только агрегацией кристаллов, причем более сильной при большем пересыщении.

Известно, что процесс агрегации протекает аналогично коагуляции коллоидов и его можно описать теми же уравнениями. В этом случае число частиц в единице объема раствора должно падать обратно пропорционально времени кристаллизации. Это следует из выражения уравнения:

$$K_a = \frac{N_0 - N}{N_0 N (\tau - \tau_{инд})}, \quad (4)$$

где K_a — коэффициент скорости агрегации, N_0 и N — число частиц (монокристаллов и агрегатов) в моменты времени $\tau_{инд}$ и τ .

Концентрация частиц действительно падает, но с ускорением (рис. 7), что предполагает автокаталитический характер процесса. Автокаталитичность процесса агрегации может быть связана с эффектом захвата крупными частицами мелких частиц, благодаря чему мелкие частицы исчезают быстрее крупных, и процесс укрупнения агрегатов ускоряется.

Оценка K_a показывает, что для пересыщения $\gamma=10$ коэффициент скорости агрегации примерно в 5 раз выше, чем для $\gamma=5$. Этот эффект объясняется предложенным в работе А.Ф. Полака механизмом агрегации, в соответствии с которым срастание столкнувшихся кристаллов происходит в результате образования между ними контактов срастания в виде зародышей-мостиков, что является

энергетически выгодным процессом. Понятно, что вероятность образования зародышей-мостиков растет с увеличением пересыщения.

Наши исследования воздействия аминокислот на нуклеацию и кристаллизацию одноводного оксалата кальция показали, что аминокислоты разного строения и состава могут как ингибировать, так и инициировать эти процессы. При этом влияние данной аминокислоты на нуклеацию и на кристаллизацию может происходить в одинаковом направлении, но может действовать и противоположным образом. Механизм действия аминокислот на гранулометрию продуктов кристаллизации по результатам наших исследований заключается в торможении роста кристаллов за счет адсорбции аминокислот на оксалате кальция. Это и приводит как к уменьшению среднего размера зерна, так и к уменьшению скорости «расплывания» распределений в ходе кристаллизации и, соответственно, к сжатию распределений по сравнению с беспримесной системой. Наши исследования адсорбции глутаминовой кислоты на уэвеллите спектrophотометрическим методом показывают, что адсорбция может быть описана как в рамках модели Лэнгмюра, так и в рамках модели Фрейндлиха. При этом концентрации аминокислот в физиологическом растворе достаточны для торможения процессов зарождения и роста кристаллов уэвеллита, поскольку при максимальной концентрации в растворе использовавшейся в экспериментах глутаминовой кислоты (0.02 М), на поверхности кристаллов образуется почти насыщенный мономолекулярный слой.

Таким образом, механизм формирования почечных камней агрегационной структуры (равно как и других подобных минеральных образований) можно представить следующим образом. Высокие пересыщения в физиологическом растворе создают большую концентрацию кристаллических частиц (свидетельством чего может быть кристаллоурия – частый спутник уролитиаза). Преимущественный захват мелких частиц более крупными реализуется на начальных стадиях процесса в виде осаждения вещества на инициирующих центрах – сгустках органики, отмерших клетках и т. п. По мере кристаллизации эффект преимущественного роста крупных агрегатов усиливается, процесс развивается автокаталитически, мелкие частицы исчезают быстрее крупных и распределение кристаллов по размерам сжимается, что сопровождается возрастанием среднего размера частиц. В пределе такое сжатие распределения должно привести к образованию небольшого числа аномально крупных агрегатов (камней). Процесс будет протекать даже в почти монодисперсной системе, причем наличия инициирующих центров, по сути, не требуется. При этом наличие

таких центров ускоряет дифференциацию суспензии по размерам, что способствует камнеобразованию.

Заключение. Основные результаты работы сводятся к следующему:

1. Сформирована и охарактеризована с использованием широкого комплекса методов коллекция камней мочевой системы жителей Санкт-Петербурга (1351 образца), содержащая данные по полу, возрасту пациента, а также месту локализации камня.

2. С использованием фрактального подхода проведено детальное исследование тонкой зональности уэвеллитовых агрегатов по органической компоненте (15 участков трех агрегатов). Показано, что исследованная зональность фрактальна, характеризуется периодической и хаотической составляющими и может быть описана с использованием от 2 до 5 параметров.

3. Исследованы наличие и видовой состав бактериальных и грибных колоний почечных камней (21 образец). Выявлено, что на фосфатных агрегатах под действием микроскопического гриба *Aspergillus niger* может происходить вторичная кристаллизация оксалатов кальция (уэвеллита и уэдделлита). В оксалатных камнях колонии микроорганизмов не выявлены.

4. Методом монокристалльного рентгеноструктурного анализа уточнены кристаллические структуры уэвеллитов и уэдделлитов почечных камней (19 экспериментов). Показано, что оксалаты кальция почечных камней человека характеризуются переменным количеством воды, что отражает нестационарные условия их образования. Изучено влияние воды на кристаллическую структуру уэдделлита. Получено регрессионное уравнение, позволяющее экспрессно (по значению параметру a элементарной ячейки) определять количество молекул воды в уэдделлите со средней квадратической погрешностью ± 0.03 ф.ед.

5. Проведены синтезы из растворов, содержащих ионы кальция и оксалат-ионы (оксалатная система) с различными неорганическими и органическими добавками, характерными для мочи, а также в присутствии бактерий и вирусов (более 150 экспериментов). Установлено, что присутствие в моче ионов магния, натрия, карбонат-ионов, белкового вещества, вирусов и бактерий приводит к кристаллизации двуводного оксалата кальция наряду с одноводным оксалатом кальция, что объясняет широкую распространенность уэдделлита в уролитах. С привлечением результатов уточнения кристаллических структур уэдделлитов почечных камней показано, что

устойчивость уэделлита регулируется количеством "цеолитной" воды (не более 0.24 ф.ед.), которое в свою очередь определяется набором примесей органических и неорганических примесей, а также присутствием микроорганизмов и вирусов, т.е. выявлен механизм примесного регулирования устойчивости уэделлита.

6. Проведена массовая кристаллизация из аналогов физиологического раствора по неорганическим компонентам (биомиметические синтезы), в том числе в присутствии бактерий и вирусов (более 100 экспериментов). Показано, что образование оксалатов кальция в условиях стабильности фосфатных фаз происходит за счет возрастания концентрации оксалат-ионов (оксалатурия). Появление органического (белкового) вещества, а также бактерий и вирусов в физиологической жидкости увеличивает относительное количество оксалатов.

7. Проведено определение периодов индукции оксалатов кальция в присутствии аминокислот и бактерий (более 80 экспериментов). Показано, что присутствие бактерий, а также глицина и пролина увеличивает скорость нуклеации оксалатов кальция, а глутаминовая и аспарагиновая аминокислоты ингибируют нуклеацию уэвеллита.

8. Проведен гранулометрический анализ растворов оксалатной системы с различными неорганическими и органическими добавками (более 100 экспериментов), а также эксперимент по изучению адсорбции глутаминовой аминокислоты на уэвеллите. Показано, что аминокислоты, ионы магния и ионная сила ингибируют образование оксалатов кальция, а частицы гидроксилалпатита инициируют оксалатную кристаллизацию. С привлечением литературных данных (Голованова и др. 2006а) сделан вывод о том, что приводящая к камнеобразованию агрегация кристаллов уэвеллита происходит по механизму захвата мелких частиц крупными, следует автокаталитической кинетике и усиливается с увеличением пересыщения физиологического раствора. Примеси аминокислот ослабляют агрегацию за счет адсорбционного торможения роста кристаллов уэвеллита.

Основные публикации по теме диссертации (статьи и главы в коллективных монографиях):

1. Frank-Kamenetskaya O.V., Izatulina A.R., Kuzmina M.A. Ion substitutions, non-stoichiometry, and formation conditions of oxalate and phosphate minerals of the human // Biogenic-Abiogenic interactions in natural and anthropogenic systems (Eds. O. V. Frank-Kamenetskaya, E. G. Panova, D. Yu. Vlasov). Springer International Publishing, Switzerland, 2016. P. 425-442.
2. Николаев А.М., Кузьмина М.А., Изатулина А.Р., Франк-Каменецкая О.В., Малышев В.В. Влияние белкового вещества и бактерий на образование фосфатов мочевых камней (по результатам модельного эксперимента) // Записки Российского минералогического общества. 2014. Т. 143. № 6. С. 120–133.
3. Izatulina A.R., Gurzhiy V.V., Frank-Kamenetskaya O.V. Weddellite from renal stones: Structure refinement and dependence of crystal chemical features on H₂O content // American Mineralogist. 2014. V. 99. P. 2–7
4. Русаков А.В., Франк-Каменецкая О.В., Гуржий В.В., Зеленская М.С., Изатулина А.Р., Сазанова К. В. Уточнение кристаллических структур биомиметических уэдделлитов, образованных под действием микроскопического гриба *Aspergillus Niger* // Кристаллография. 2014. Т. 59, № 3, с. 418–424.
5. Изатулина А.Р., Пунин Ю.О., Голованова О.А. К образованию агрегационных структур почечных камней // Журнал структурной химии. 2014. Т. 55. С. 79–85.
6. Голованова О.А., Пунин Ю.О., Изатулина А.Р., Корольков В.В. Кристаллизация одноводного оксалата кальция в присутствии аминокислот, особенности и закономерности // Журнал Структурной химии. 2014. Т. 55. С. 171–185.
7. Izatulina A.R., Punin Yu.O. Formation of calcium oxalates in the human body // Proceedings of the 10th International Congress for Applied Mineralogy (Ed. M.A.T.M. Broekmans). Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. 2012. P. 345–349.
8. Izatulina A.R., Punin Yu.O., Shtukenberg A.G., Frank-Kamenetskaya O.V. and Guzhiy V.V. Formation and Stability of Calcium Oxalates, the Main Crystalline phases of Kidney Stones // Minerals and Advanced Materials II (Ed. S.V. Krivovichev). Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. 2012. P. 415–424.
9. Изатулина А.Р., Голованова О.А., Пунин Ю.О. Изучение закономерностей взаимодействия аминокислот с одноводным оксалатом кальция // Известия высших учебных заведений. Химия и Химическая технология. 2010. Т. 53. № 4. С. 29–32.
10. Изатулина А.Р., Штукенберг А.Г., Пунин Ю.О. Статистические характеристики осцилляционной зональности оксалатных почечных

- камней // Записки Российского Минералогического общества. 2009. Т. 138. № 4. С. 71–81.
11. Голованова О.А., Пунин Ю.О., **Изатулина А.Р.**, Ельников В.Ю., Плоткина Ю.В. Структурно-текстурные особенности и онтогенетические закономерности формирования мочевых камней // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 7: Геология, география. 2009. № 1. С. 26–34.
12. **Izatulina A.R.**, Yelnikov V. Yu. Structure, chemistry and crystallization conditions of calcium oxalates - the main components of kidney stones // Minerals as Advanced Materials I (Ed. S.V. Krivovichev). Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. 2008. P. 231–241.
13. **Изатулина А.Р.**, Голованова О.А., Пунин Ю.О. Влияние аминокислот, ионов магния и гидроксилалюмината на формирование оксалатных почечных камней // Химия в интересах устойчивого развития. 2008. № 16. С. 167–171.
14. **Изатулина А.Р.**, Голованова О.А., Пунин Ю.О., Войтенко Н. Н., Дроздов В.А. Изучение факторов, влияющих на кристаллизацию одноводного оксалата кальция // Вестник Омского университета. 2006. № 3. С. 45–47.
15. Рабинович А.А., Голованова О.А., **Изатулина А.Р.**, Блинов В.И. Моделирование образования моногидрата оксалата кальция в живых организмах. Влияние условий эксперимента на фазовый состав осадка // Вестник Омского университета. 2006. № 3. С. 48–50.