

ІНСТИТУТ ФІЗИКО-ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА ВУГЛЕХІМІЇ
і.м. Л. М. ЛИТВИНЕНКА АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ

На правах рукопису

БОГДАН Наталя Михайлівна

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УТВОРЕННЯ
ТА РОЗЧИНЕННЯ ФОСФАТНИХ НИРКОВИХ КОНКРЕМЕНТІВ

02.00.04 — «Фізична хімія»

А в т о р е ф е р а т
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

ДОНЕЦЬК — 1994

178 20.000

Дисертацією в рукописі

Робота виконана в Інституті фізико-органічної хімії та вуглекімії ім. Л.М.Литвиненка Академії наук України

Науковий керівник - кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник Білобров В.М.

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор Висоцький Ю.Б.
кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник Капкан Л.М.

Провідна організація - Фізико-хімічний Інститут ім. О.В.Богацького АН України

Захист відбудеться "12" травня 1994 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 016.21.01 в Інституті фізико-органічної хімії та вуглекімії ім. Л.М.Литвиненка АН України (340114, м. Донецьк, вул. Р.Луксембург, 70).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту фізико-органічної хімії та вуглекімії ім. Л.М.Литвиненка АН України

Автореферат розісланий "11" квітня 1994р.

ЛНБ України ім.В.Стефаніка



00801670 (M)

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради, кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник

[Handwritten signature]

О.М.ШЕНДРИК



Актуальність проблеми. Працями В.І.Вернадського, що були далі розвинуті Г.Сельє, показано, що закони фізичної хімії визначають течію біохімічних процесів і, отже, в основі фізіології та життя взагалі. Тому не в дивним, що успіхами останніх років медицина майже повністю завдячує впровадженню в практику результатів досліджень природничих наук. Все це повною мірою стосується й проблеми сечокам'яної хвороби, розв'язок якої в одному з актуальних питань сучасної медицини. Багаторічні дослідження міжмолекулярних та міжіонних взаємодій у розчинах, що провадяться в лабораторії фізико-хімічних основ водно-сольового обміну людини ІнФОВ АН України, дають підстави стверджувати, що в основі процесів зародження, росту (і розчинення) каменів у нирках, жовчних та слинних залозах, змін у суглобах при деяких видах артритів, остеохондрозів і т.ін. лежать практично одні й ті ж закони фізичної хімії. Зрозуміло, що й методи лікування цих хвороб повинні також базуватися на фізико-хімічному фундаменті. Тому, певно, фізико-хімічні дослідження закономірностей розчинення (утворення) каменів різного складу в модельних системах дозволяють одержати нову, вірогідну інформацію, що може бути використана в розробці літолітичних композицій, які б дозволили надійно й без залишку розчиняти камені різного складу в нирках людини без оперативного втручання. Дослідження, націлене на створення таких літолітичних систем, є вельми актуальним.

Роботу виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт лабораторії фізико-хімічних основ водно-сольового обміну людини Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії ІФ. Л.М.Литвиненка АН України за темами: "Дослідження фізико-хімічних і біохімічних закономірностей утворення, розчинення й особливостей роздільної діагностики ниркового каміння з метою створення якісної моделі "ниркового здоров'я" (за Постановою Президії АН УРСР No 474 від 27.12.1985, No держ. реєстр. 01860120901), "Дослідити механізм розчинення сечокиислого, шавлевокиислого й змішаного ниркового каміння з метою створення літолітичних композицій для розчинення сечових конкрементів шляхом висхідного літолізу (за Постановою ДЦНТ ІМ СРСР No 64 від 3.03.83 і розпорядженням Президії АН УРСР No 686 від 14.04.83), а також "Створити літолітичні композиції для розчинення ниркового

каміння різного хімічного складу" (на замовлення Комісії Президії РМ УРСР з питань науково-технічного прогресу)

Метою роботи є дослідження фізико-хімічних закономірностей утворення та особливостей розчинення кальцій-вмісних (фосфатних) ниркових конкрементів, спрямоване на створення практично нешкідливих для організму композицій, що забезпечують швидке та надійне розчинення каменів безпосередньо в нирках людини.

Наукова новизна. Уперше введено систематичне дослідження впливу фізико-хімічних параметрів середовища на утворення (розчинення) фосфатних ниркових конкрементів у системах, що моделюють сечу людини. Показано, що у фізіологічно м'яких умовах напрям цих процесів може істотно залежати від фазових переходів фосфату кальцію. Виділено основні параметри системи, що визначають положення фазових рівноваг. Дано роз'яснення коливального характеру процесу розчинення фосфатних конкрементів і намічено шляхи практичного використання цього феномену.

Практична цінність. Сконструйовано та виготовлено оригінальні пристрої закритого та проточного типу для розчинення конкрементів, які дозволяють безперервно контролювати процес літолізу в експерименті *in vitro*. На підставі проведених досліджень розроблено та запропоновано для застосування в медичній практиці композиції для розчинення засобом зрошення фосфатних конкрементів безпосередньо в нирках хворих, що дозволяє надійно втілити в клініку використання процесу літолізу з постійним зменшенням ваги та об'єму каміння.

На захист вносяться. 1. Вибір основних фізико-хімічних параметрів сечі, що сприяють утворенню (розчиненню) фосфатних ниркових конкрементів. 2. Закономірності процесів утворення та розчинення твердої фази в організмі здорових людей та хворих на сечо-кам'яну хворобу при варіюванні частотно-амплітудних характеристик сечі та літолітичних розчинів. 3. Залежності швидкості розчинення фосфатних конкрементів від їхніх структурних особливостей. 4. Вплив деяких особливостей літолітичних композицій, які сприяють (перешкоджають) розчиненню органічної та мінеральної складових частин фосфатних конкрементів.

Апробація роботи. Результати дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на Всесоюзній конференції "Біохімія-медицині" (Ленінград, 1988), IX Конгресі Європейської асоціації урологів (Амстердам, 1990), V Міжнародному симпозиумі з розчинності (Москва, 1992), Міждержавному мінералогічному семінарі (Сиктивкар, 1993).

Публікації. Основний зміст дисертаційної роботи відображено в 5 статтях та 5 доповідях на наукових конференціях.

Об'єм та структура роботи. Дисертаційну роботу викладено на 165 сторінках машинописного тексту, ілюстровано 29 рисунками, вміщено 16 таблиць. Бібліографія включає 203 назви.

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, обговорення результатів, висновків та списку цитованої літератури й додатку на 5 сторінках. Додаток документально відображує практичне застосування результатів роботи.

О С Н О В Н И Й З М І С Т Р О Б О Т И

1. Огляд літератури

Разглянуто й обговорено публікації з проблем літолізу, закономірностей утворення та розчинення фосфатних конкрементів, а також моделей каменеутворення. Подано хімічну інтерпретацію процесів, що відбуваються в системі сеча-конкремент. Проаналізовано роботи, присвячені неоперативним засобам вилучення каміння з нирок (висхідний, спадний літоліз, метод дистанційного подрібнення каменів) і показано, що застосування літолізу разом з методами дистанційного подрібнення дозволило б розширити можливості неоперативних засобів лікування сечокам'яної хвороби. Виділено хімічні проблеми процесів утворення та розчинення ниркових конкрементів.

З аналізу літературних даних зроблено ряд висновків:

1.1. Відсутні систематичні дослідження впливу фізико-хімічних параметрів середовища на утворення (розчинення) фосфатних ниркових конкрементів у системах, що моделюють сечу людини. При інтерпретації даних фізико-хімічних методів аналізу ниркового каміння є невідповідність у термінології.

1.2. Існуючі в наш час уявлення про механізм каменеутворення базуються на поглядах про провідну роль окремого субстрату без розгляду форм його існування й впливу зовнішніх та внутрішніх факторів на цей процес.

1.3. Існуючі теорії каменеутворення мають багато протиріч і не охоплюють усього розмаїття процесів, що відбуваються в багатоконпонентній системі сеча-конкремент.

1.4. Формування в нирках фосфатних каменів з причиню (наслідком) дуже сильних морфологічних та функціональних змін нирки, а фосфатна форма нефролітазу - найгостріший випадок розвитку сеча-кам'яної хвороби.

1.5. В інтервалі фізіологічних значень рН можливі взаємні фазові перетворення різних форм фосфату кальцію, що необхідно враховувати при розробці літолітичних композицій для розчинення фосфатних ниркових конкрементів.

2. Експериментальна частина

Об'єктами пропонованого дослідження були препаративний ортофосфат кальцію, а також штучні та природні фосфатні конкременти. $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ був використаний у вигляді зернин розміром 0,20-0,25 мм. Маса фрагментів штучних та природніх конкрементів складала 0,1-0,5 г.

Штучні конкременти було одержано з гомогенних розчинів водорозчинних в'язучих (полівінілацетат, полівініловий спирт, желатин) та препаративного $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ з розміром зернин приблизно

0,01 мм. Швидкість седиментації визначалася за допомогою нефелометрії, особливості формування каменя - методом оптичної мікроскопії.

Розчинення відбувалось у сольових розчинах, моделюючих сечу (див. йонограму Гамбла на рис. 1), що містили, в залежності від поставленої цілі, різні активні агенти (полікарбоніві кислоти - винну, лимонну, яблучну, а також їхні суміші; муколітичні агенти й ферменти, поверхнево-активні речовини, окислювачі та ін. (див. табл.)). рН літолітичних композицій варіювали від 4,0 до 9,0, температура $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

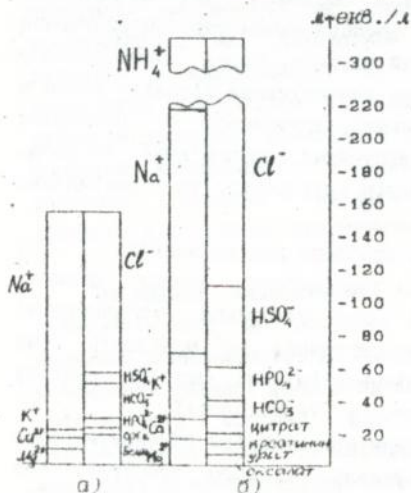


Рис. 1. Йонорама крові (а)
(сечі (б))

Інтервали концентрацій компонентів літोलітичних композицій

Компонент	Концентрація
1. Винна кислота	10^{-1} МОЛЬ/Л
2. Лимонна кислота	$5 \cdot 10^{-2} - 10^{-1}$ МОЛЬ/Л
3. Яблучна кислота	10^{-1} МОЛЬ/Л
4. Оксіетилдифосфонова кислота	$10^{-3} - 10^{-1}$ МОЛЬ/Л
5. Динатрієва сіль етилендіамін-тетраоцтової кислоти	$5 \cdot 10^{-2} - 10^{-1}$ МОЛЬ/Л
6. Пірофосфат натрію	10^{-1} МОЛЬ/Л
7. Сульфат натрію	10^{-2} МОЛЬ/Л
8. Хлорид магнію	10^{-2} МОЛЬ/Л
9. Карбонат натрію	10^{-2} МОЛЬ/Л
10. Хлорид заліза	$1,5 \cdot 10^{-4}$ МОЛЬ/Л
11. Хлорид алюмінію	$1,5 \cdot 10^{-4}$ МОЛЬ/Л
12. Хлорид нікелю	$1,5 \cdot 10^{-4}$ МОЛЬ/Л
13. МАП	10^{-3} МОЛЬ/Л
14. АТФ	10^{-2} МОЛЬ/Л
15. Аргінін	10^{-2} МОЛЬ/Л
16. Глюкоза	10^{-1} МОЛЬ/Л
17. Ацилоризин	$3 \cdot 10^{-1} - 3$ МОЛЬ/Л
18. Перборат натрію 4-х водний	$10^{-2} - 10^{-1}$ МОЛЬ/Л
19. Персульфат калію	$10^{-2} - 10^{-1}$ МОЛЬ/Л
20. Бензимидазол	10^{-2} МОЛЬ/Л
21. Перекис водню	10^{-1} МОЛЬ/Л
22. Твін-20	$3 \cdot 10^{-1} - 3$ %
23. Пепсин	$10^{-1} - 3$ %
24. Протеолітичний комплекс лососевих	$3 \cdot 10^{-1}$ %
25. Папаїн	$(1 - 3) \cdot 10^{-1}$ %
26. Трипсин	$(1 - 3) \cdot 10^{-1}$ %
27. Хемописин	$(1 - 3) \cdot 10^{-1}$ %
28. Хемотрипсин	$(1 - 3) \cdot 10^{-1}$ %
29. N-ацетил-L-цистеїн	1 - 6 %

Для кількісного аналізу процесу розчинення було сконструйовано пристрої закритого та проточного типів. В одному з пристроїв закритого типу зразок був закріплений нерухомо й обмивався розчином за допомогою сильфонного пристосування. В іншому пристрої цього ж типу зразок робив повернено-поступальне пересування в стовпі нерухомої рідини. Середня швидкість (W) відносного пересування конкремент-рідина в цьому випадку визначалася за рівнянням $W = A \cdot \sin(\omega t) d(\omega t) / dt$, де ω - кутова швидкість обертання.

У пристрої проточного типу літоліз каменів досліджувався в імітуючих ниркову лоханку ізольованих комірках, через які безперервно прокачувався літолітичний розчин. Окремі компоненти розчинів додавалися автономно, що дозволяло варіювати склад літолітичних композицій. Витрата рідини регулювалася в такий спосіб, щоби швидкість потоку, що обмиває зразок, у всіх випадках залишалася б постійною й дорівнювала $4,5 \text{ мл/хв}^1$, у тому числі й при зміні розмірів взірця в процесі літолізу. Контроль за процесом розчинення ниркових каменів здійснювався безперервно шляхом реєстрування їхніх проєкцій на екрані при фіксованих значеннях оптичного збільшення (>100 разів).

Вплив структурних особливостей фосфатних конкрементів на їхнє розчинення досліджувалося шляхом порівняння швидкості розчинення безструктурних та структурованих конкрементів із вмістом $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \geq 90\%$. Шаруватість каменів візуалізувалася методом забарвлення зразка фарбником Кумасі R-250. Хімічний склад визначали за допомогою ІЧ-спектроскопії на спектрофотометрах UR-20 та M-80 ("Карл-Цайсс", НДР) у чистій фазі та в матриці КВг.

Абсолютна швидкість літолізу розраховувалася за формулою:

$$V = \frac{\sum_{i=1}^n \Delta R_i}{n \cdot t}, \text{ де } \Delta R_i = R_0 - R_t, t - \text{ час, } n - \text{ кількість вимірів,}$$

R_0 і R_t - радіус каменя в початковий і кінцевий моменти часу.

¹ Вказана швидкість потоку є усередненою величиною даних, наведених у літературі при клінічній літолізі конкрементів у нирках людей

Константу швидкості псевдопершого порядку розчинення фосфатних конкрементів розраховано за формулою :

$$k = \frac{1}{t} \ln \frac{r_0}{r_t}, \text{ де } r_0 \text{ та } r_t - \text{ середній радіус каменя в}$$

початковий та визначений моменти часу.

Розрахунки рівноважних характеристик розчинення для фосфатно-ацетатних експериментальних систем провадилися з урахуванням закону діючих мас, балансу електронейтральності та матеріального балансу шляхом розв'язання систем рівнянь, що відповідають схемі:



Одержані експериментальні результати були оброблені методами математичної статистики.

3. Обговорення результатів

3.1. Моделювання фосфатного нефролітіазу

На модельних системах визначено межі основних фізико-хімічних і біохімічних параметрів сечі людини, при яких утворюються дрібнодисперсні осадки (діатез) або формуються конкременти, аналогічні за своїми характеристиками коралоподібному фосфатному нирковому камінню. Встановлено, що структури, аналогічні нирковим каменям, здатні формуватися тільки за умови одночасної присутності в системі фібрилярних білків і мінерального каменетвірного компонента, які перебувають у метастабільним стані.

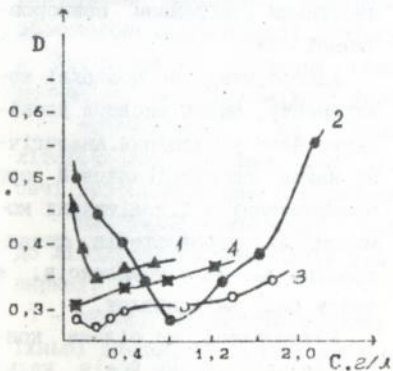


Рис. 2. Залежність оптичної густини водної zawiesi $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ від концентрації білкового субстрату:

- 1 - 6 г/л $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (ацетатний буфер, pH 3,98);
- 2 - 0,6 г/л $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (ацетатний буфер, pH 3,98);
- 3 - 0,2 г/л $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (ацетатний буфер);
- 4 - 0,6 г/л $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (цитратний буфер, pH 8,5).

Вивчено залежність оптичної густини розчину від концентрації білкового субстрату та вмісту $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ у системі при різних рН. Показано (див.рис. 2), що при фіксованих значеннях рН модельних розчинів і вмісту $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, варіювання концентрації желатину ($C_{\text{жел.}}$) дозволяє встановити оптимальне співвідношення $C_{\text{жел.}}$ до концентрації неорганічного фосфату (P_1), яке характеризує сприятливі умови для утворення конкрементів. Одержані співвідношення $C_{\text{жел.}}/P_1$, характерні для утворення осаду, практично співпадають з такими для хворих з кальцій-фосфатним камінням. Встановлено, що відношення концентрації загального білка до P_1 у хворих на фосфатний нефролітиаз перебуває в інтервалі від 1:10 - 1:6 до 1:3 - 1:2.

3.2. Вибір Са-зв'язуючих комплексонів

Встановлено, що при виборі Са-зв'язуючих комплексонів для основних мінеральних каменетвірних компонентів Са-вмісних каменів слід враховувати швидкість розчинення конкрементів. Це, у свою чергу, визначається деякими фізико-хімічними особливостями комплексонів, швидкістю реакції комплексоутворення на поверхні твердого тіла, дифузійю продуктів реакції вглиб розчину тощо. Експериментально було встановлено, що винна кислота при $\text{pH} \geq 7,0$ практично не розчиняє фосфатних конкрементів (рис. 3). Її висока спорідненість до Ca^{2+} ($\lg K_{1,2} = 9,01$), з одного боку, та оригінальний перебіг залежностей на рис. 3, з іншого, пояснюються

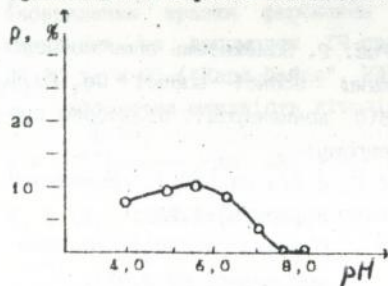


Рис. 3. Залежність ступеня розчинення фосфатних конкрементів від рН у 0,1М розчині винної кислоти.

адсорбцією на поверхні каменя з наступним утворенням важкорозчинної солі.

Адсорбуючися на поверхні конкременту, винна кислота уповільнює його розчинення. Аналогічні явища спостерігалися й при використанні в літолітичних композиціях пірофосфатів, фенантроліну та його комплексів, а також ряду амінокислот.

Встановлено, що більша константа зв'язування йонів каль-

цію з комплексом не в достатній умовою, що однозначно зумовляє величину швидкості та повноту розчинення кальцій-вмісних конкрементів.

Показано, що застосування літолitiчних композицій у клінічній практиці накладає певні обмеження на вибір компонентів літолitiчних розчинів.

3.3. Оптимізація умов розчинення

Проведено оптимізацію умов численних досліджень і результатів літолitiзу штучних і нативних конкрементів.

Показано, що в одних і тих самих літолitiчних композиціях константи швидкості псевдопершого порядку розчинення для безструктурних (гомогенних) каменів і конкрементів з виразним чергуванням шарів мінеральної та органічної складових відрізняються у ~ 2 рази ($k = 2,93 \cdot 10^{-6} \text{ c}^{-1}$ і $k = 1,66 \cdot 10^{-6} \text{ c}^{-1}$ відповідно). У випадку розчинення каменів однакової структури їхні константи швидкості між собою відрізняються мало ($< 12\%$). Знайдено залежність ступеня розчинення фосфатного каменя від рН середовища при різних швидкостях потоку розчину. Показано, що зі збільшенням швидкості руху рідини в 10 разів (від 5,0 до 50,0 мл/хв) ступінь розчинення конкрементів зростає лишень у 2,5 рази.

Вивчено вплив концентрації окремих катіонів і аніонів (Mg^{2+} , NH_4^+ , Ca^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , SO_4^{2-} , CO_3^{2-} , PO_4^{3-}) літолitiчних систем на ступінь розчинення фосфатних конкрементів. Збільшення ступеня розчинення фосфатних конкрементів (від 4,1 до 13,4%) зі зростанням концентрації катіону амонію (від 0 до $9,4 \cdot 10^{-2}$ моль/л) у літолitiчних системах пояснюється утворенням у розчинах розчинішої магнійамонійної фосфорної солі.

Встановлено, що сумарна концентрація компонентів літолitiчного розчину має відповідати осмолярній концентрації сечі дорослої людини і перебуває в інтервалі 0,9-1,4 моль/л.

Визначено наступні необхідні й достатні вимоги до літолitiчних композицій для розчинення фосфатних каменів у нирках:

1 - окремі компоненти розчину та їхні суміші, а також продукти їхньої взаємодії не повинні виявляти специфічної активності до

тканин нирки;

2 - фізико-хімічні параметри процесу літолізу мають перебувати в межах фізіологічної норми;

3 - буферна місткість системи повинна забезпечувати стабільність умов розчинення;

4 - літолітичні розчини мають містити компоненти, що розчиняють як мінеральну, так і органічну складові каміння.

Розроблено кілька варіантів літолітичних композицій, які помітно відрізняються за складом, але мають близьку ефективність.

Розчин, який найлегше піддається стандартизації та відрізняється простотою технологією літолізу, складається з етилендіамінтетраоцтової кислоти, суміші перборату натрію та персульфату калію, N-ацетил-L-цистеїну й піперазину основи гексагідрату.

3.4. Вплив структурних особливостей фосфатних конкрементів на швидкість їхнього розчинення

На великій вибірці конкрементів було показано, що фосфатні камені за ступенем виявлення радіально-зональної структури можуть бути умовно розділені на дві групи: 1 - безструктурні та гомогенні за складом камені; у 2-гу групу було віднесено конкременти з виразним чергуванням шарів мінерального та органічного компонентів. Встановлено, що усереднена за 25 годин літолізу швидкість розчинення безструктурних конкрементів ($\sim 0,20$ мм/год) вірогідно вища (у ~ 2 рази), ніж аналогічна швидкість розчинення структурованих каменів.

Показано, що розчинення структурованих фосфатних конкрементів має коливальний характер з виразним чергуванням максимумів і мінімумів $V_{\text{сек}}$, зумовлених радіальною структурою каміння. При цьому товщини розчинених шарів фосфатних конкрементів розраховані виходячи з залежностей, які аналогічні виміряним безпосередньо до літолізу каміння. У процесі літолізу експериментально знайдено дві групи сферичних неоднорідностей структур каменів з максимумами розподілів, що припадають на 0,1 і 0,01 мм.

3.5. Коливальні зміни рН середовища як чинник прискорення процесу літолізу

Вивчено вплив рН середовища на розчинність гідро- (CaHPO_4) і орто- $(\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2)$ фосфатів кальцію (препаративного й у складі ниркових каменів) в умовах, коли можливі фазові переходи (див. рис. 4).

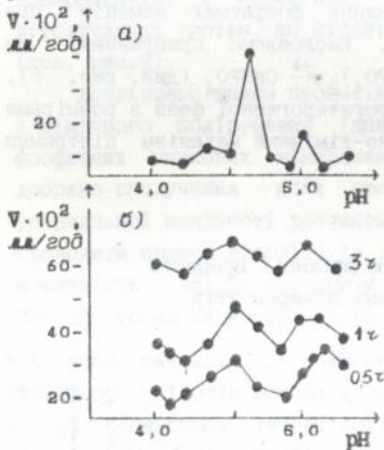


Рис. 4. Залежність швидкості розчинення штучних (а) і натуральних (б) фосфатних конкрементів від рН літолітичного розчину, який містить бинатриєву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти.

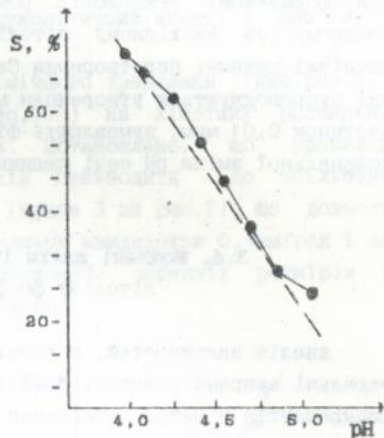


Рис. 5. Залежність ступеня розчинення препаративного $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ в ацетатній буферній розчині від рН середовища.

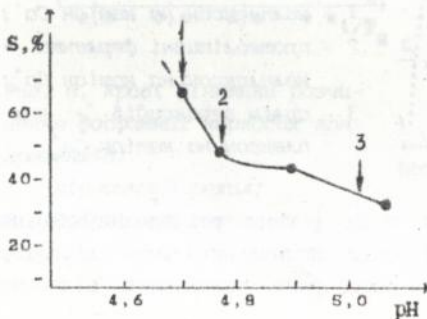


Рис. 6. Залежність теоретично розрахованої рівноважної розчинності $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ від рН ацетатного буфера. Стрілками 1 - 3 позначені ділянки існування CaHPO_4 , $\text{CaHPO}_4 + \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ і $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ відповідно.

Встановлено, що попри істотну різницю в складі літолітичних розчинів (див. підписи до рис. 4, 5), розташування точок на шкалі рН, які відповідають екстремальній швидкості розчинення штучних і нативних конкрементів, повністю співпадає з точками перегину кривої рівноважної розчинності $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, поданої на рис. 5. Показано, що цю обставину слід використовувати при формуванні технології розчинення фосфатних каменів при спадному та висхідному літолізі. Висловлено припущення, що циклічні взаємні перетворення $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \rightleftharpoons \text{CaHPO}_4$ (див. рис. 6), які супроводжуються утворенням мікрогетерогенної фази з розмірами частинок 0,01 мкм, зумовляють фізико-хімічний механізм підтримки коливальної зміни рН сечі людини.

3.6. Можливі шляхи інтенсифікації процесів літолізу фосфатних конкрементів

Аналіз залежностей, поданих на рис. 7, дозволяє визначити загальні напрями розвитку досліджень у галузі літолізу фосфатних конкрементів з метою створення літолітичних композицій нового покоління, що забезпечували б режим стійкого, відтворюваного в умовах клініки режиму розчинення каменя.

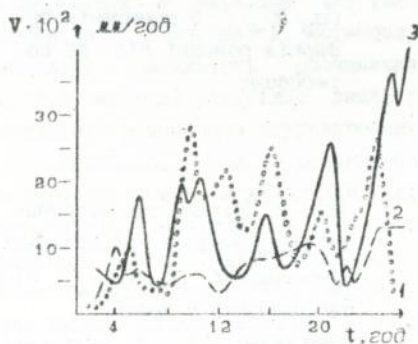


Рис. 7. Залежність швидкості розчинення фосфатних конкрементів від часу для літолітичних композицій різного складу:

- 1 - комплексон на катіон Ca^{2+} ;
- 2 - протеолітичні ферменти + комплексон на катіон Ca^{2+} ;
- 3 - суміш пероксидів + комплексон на катіон Ca^{2+} .

Показано, що інформація щодо режиму розчинення каменя дозволяє вести цілеспрямований пошук оптимальних умов літолізу. Для окремих систем одержано та обговорено залежності відносної

зміни розмірів взірців фосфатних ниркових конкрементів від часу розчинення в літолітичних композиціях різної ефективності для дифузійного (рис.8.2) і кінетичного (рис.8.1) режимів. Прямолінійна залежність на рис. 8.1 свідчить про те, що у випадку кінетичного режиму розчинення екстраполяція експериментальних даних на час, який характеризує загальний час розчинення конкрементів, є коректною. Цей підхід було реалізовано для літолітичних систем, що містять муколітичний агент, і без нього (див. рис.9).

Досліджено вплив процесів хімічного травлення (див.рис.7.1) і хімічного полірування (див.рис.7.2) на кінетику розчинення фосфатних ниркових конкрементів. Встановлено, що правильно добране сполучення обох процесів призводить до збільшення усередненої швидкості розчинення (крива 3 на рис.7), що дозволяє проводити процес літолізу із середньою швидкістю 0,1мм/год і дає можливість повністю розчинити конкремент середніх розмірів за 100-150 годин безпосереднього зрошення.

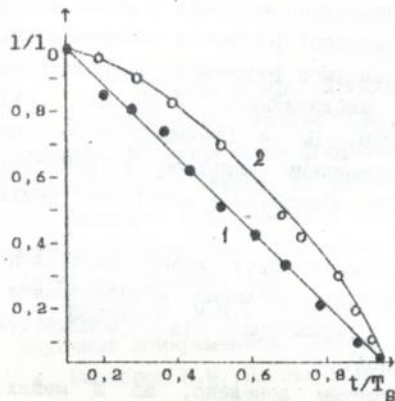


Рис. 8. Криві кінетики розчинення фосфатних ниркових конкрементів:

- 1 - кінетичний режим;
- 2 - дифузійний режим.

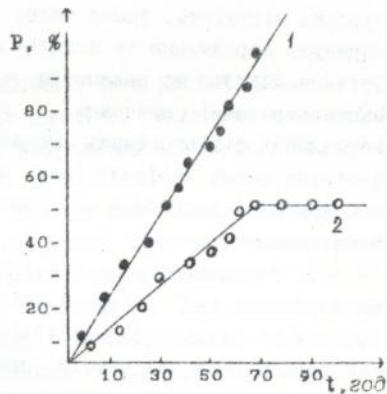


Рис. 9. Залежність ступеня розчинення фосфатних конкрементів для літолітичних систем, що містять муколітичний агент (1) і за його відсутністю (2).

В И С Н О В К И

1. Сконструйовано та виготовлено експериментальні пристрої для кількісного дослідження процесу літолїзу *in vitro*. Обговорено принципи особливості пропонуванїх пристроїв, а також можливості об'єктивного та візуального контролю за перебігом процесу розчинення кількох взірців одночасно. Показано, що пропонувані пристрої дозволяють одержувати термодинамічні та кінетичні характеристики розчинення конкрементів, вивчати вплив їхньої будови й хімічного складу на швидкість і механізм процесу, до цього ж проводити цілеспрямований пошук літолїтичних сумішей.

2. Запропоновано модель, що віддзеркалює основні закономірності утворення коралоподібних фосфатних конкрементів. Розглянуто механізм формування Са-фосфатних конкрементів. Доведено, що утворення в нирках фосфатного каміння є причиною (і наслідком) морфологічних і функціональних змін нирки, які призводять до формування фізико-хімічних параметрів сечі (рН, буферна місткість, йонна сила, концентрація катіонів і аніонів) і сприяють зародженню та подальшому росту фосфатних конкрементів. Встановлено, що ці параметри сечі за умов фосфатного нефролітіазу мають критичні значення, які найдзвичайно віддалені від нормальних фізіологічних показників. Це є причиною того, що фосфатна форма нефролітіазу є граничним випадком у розвитку сечокам'яної хвороби і це повністю відповідає клінічній течії захворювання.

3. У сольових розчинах, які моделюють сечу людини, досліджено зв'язування Ca^{2+} різними фізіологічно м'якими комплексонами. Визначено їхні фізико-хімічні параметри та можливість застосування в клінічній практиці.

4. За допомогою модельних систем доведено, що в межах, характерних для фазових переходів різних форм фосфату кальцію, сумарний процес розчинення конкрементів прискорюється розчинами зі значеннями рН, які періодично змінюються.

5. Досліджено вплив структурних особливостей фосфатних конкрементів на швидкість їхнього літолїзу. Показано, що процес розчинення конкрементів з вираженою радіально-зональною структурою триває в коливальному режимі. Розглянуті принципи

можливості прискорення літолізу конкрементів.

6. Виділено особливості літолітичних композицій, що сприяють (а також перешкоджають) розчиненню органічного та мінерального компонентів фосфатних конкрементів (перетворення окремих форм фосфату кальцію, поверхневі процеси набрякання та дублення органічної матриці тощо). Запропоновано шляхи їх використання для пришвидчення інтегрального процесу розчинення ниркового каміння.

7. На підставі розрахованих констант швидкостей псевдопершого порядку розчинення визначено умови стійкого відтворюваного режиму розчинення фосфатних ниркових конкрементів у клініці із середньою швидкістю 0,1 мм/год, що дозволяє повністю розчинити фосфатні конкременти помірних розмірів приблизно за 100 годин їх безперервного зрошення.

Проаналізовано перспективи створення принципово нових літолітичних систем, які забезпечували б менш шкідливе для хворого і, разом із тим, більш надійне та швидке видалення конкрементів.

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ З ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

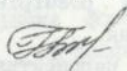
1. Билобров В.М., Хилько С.Б., Богдан Н.М. Механизм камнеобразования. Моделирование фосфатного нефролитиаза. Донецк, 1987. - 10 с. Рукопись деп. ВИНТИ, No 5503-В87.
2. Билобров В.М., Миронов О.Л., Прохоренко Т.Н., Богдан Н.М. Методы исследования процессов растворения почечных конкрементов *in vitro*. Донецк, 1987. - 12 с. Рукопись деп. ВИНТИ, No 5502-В87.
3. Билобров В.М., Богдан Н.М. Восходящий литолиз фосфатных почечных конкрементов. Донецк, 1993. - 7 с. Деп. No 22-14 Ук-93.
4. Билобров В.М., Богдан Н.М. Влияние структурных особенностей фосфатных конкрементов на скорость их растворения. Донецк, 1993. - 19 с. Деп. No 22-14 Ук-93.
5. Билобров В.М., Богдан Н.М., Хилько С.Б. Колебательные изменения pH среды как фактор ускорения процесса литолиза фосфатных почечных конкрементов. Донецк, 1993. - 18 с. Деп. No 22-15 Ук-93.
6. Богдан Н.М., Билобров В.М., Чугай А.В. и др. Биохимические особенности системы моча-конкремент // Биохимия-медицина. Тез. докл. Всесоюзной конф. - Л.: РМедА, 1988. - с. 41.

7. Билобров В.М., Богдан Н.М. Особенности нормальных и патологических биоминералов // Минералогия и жизнь. Тез. докл. межгосударственного семинара. - Сыктывкар, 1993. - С. 52-54.

8. Bilobrov.V.M., Bogdan N.M., Vozianov A.P., et al. Physico-chemical and clinical aspects of renal chemolitholysis // Proc. IX Congress Europ. Assoc. Urol. -Amsterdam, Karger, 1990.-P. 447.

9. Bilobrov V.M., Bogdan N.M., Fedotova O.O. Renal stone formation mechanism. Phosphate and uric acid nephrolithiasis // Ibid.-P.443.

10. Bilobrov V.M., Chugai A.V., Bogdan V.M., et al. Dissolving of renal stones in experiment and in clinics // 5-th Int. Symp. on Solubility Phenom.-Moscow, Russia, 1992. - P. 169-170.



Підписано до друку 5.04.94 . Формат 60x84¹/16. Папір друк No 2.
Офсетний друк. Умовн. друк. арк. 1,16. Умовн. фарб. відб. 1,39.
Облк.-вид. арк. 1,0. Тираж 120 прим. Замовлення No 9-7108

Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії АН України

340114, м. Донецьк, вул. Р.Луксембург, 70..

ДМОП, 340050, Донецьк, вул. Артема, 96

1101730

AB 29.588

AB 29.588