

УДК 544.774.4.548.5

Влияние аминокислот на кинетику кристаллизации одноводного оксалата кальция

О. А. ГОЛОВАНОВА¹, В. В. КОРОЛЬКОВ¹, Ю. О. ПУНИН², А. С. ВЫСОЦКИЙ¹¹Омский государственный университет,
проспект Мира, 55А, Омск 644077 (Россия)

E-mail: golovanoa2000@mail.ru

²Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетская набережная, 7/9, Санкт-Петербург 199034 (Россия)

(Поступила 10.12.12; после доработки 02.07.13)

Аннотация

Рассмотрен комплекс проблем, связанных с особенностями кристаллизации оксалата кальция в присутствии аминокислот. С помощью рентгенофазового анализа установлено, что образующиеся осадки представлены одноводным оксалатом кальция (уэвеллитом). Определены кинетические параметры кристаллизации. Показано, что рост кристаллов происходит по механизму двумерного зарождения. Установлено, что аминокислоты различным образом влияют на кристаллизацию: глутаминовая кислота, аргинин, глицин, лизин ингибируют процесс; пролин, валин, серин, аспарагин служат его катализаторами; ряд аминокислот (аланин, фенилаланин и др.) оказывает незначительное действие на кинетику роста кристаллов. С увеличением пересыщения промотирующее действие аминокислот ослабляется, а ингибирующее влияние усиливается, что связано с конкуренцией этих эффектов.

Ключевые слова: моногидрат оксалата кальция, рост, адсорбция, аминокислоты, ингибирование, кристаллизация

ВВЕДЕНИЕ

Проблема камнеобразования становится все более ощутимой и реальной угрозой для современных жителей всех стран, в особенности мегаполисов. Согласно статистике, на протяжении всего прошедшего столетия в масштабах планеты возрастала скорость распространения различных заболеваний, приводящих к образованию камней в органах человека [1–5]. В группу риска попадали Америка и промышленно развитые страны Европы, в том числе и Россия. По мнению ряда официальных экспертов, сегодня уже каждый седьмой житель планеты потенциально может иметь данные заболевания. Таким образом, камнеобразование представляет собой серьезную проблему глобального масштаба.

В то же время современная медицина еще не в полной мере установила причины образования в организме человека различных камней. Широкое распространение мочекаменной болезни именно в городах медики связывают с увеличением потребления пищи, богатой жирами и животными белками, а также с негативной экологией в крупных городах.

Патогенные органоминеральные агрегаты (ОМА) имеют сложный и неоднородный состав [3–6] и преимущественно сложены оксалатами кальция – уэвеллитом $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и уэдделлитом $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [4–8], наиболее частыми компонентами камней мочеполовой системы [2–7]. Кроме того, оксалаты кальция могут входить в состав зубных и желчных камней, камней слюнных желез. Они также обнаружены в минеральных отложениях в легких,

сосудах, селезенке, в предстательной и поджелудочной железах, в мышцах и суставах [8].

Установлено, что образование ОМА любых составов, в частности оксалатных камней, во многом определяется органическими компонентами физиологических жидкостей [9]. Особенно важную роль играют аминокислоты, содержание которых достигает 70 % от органического вещества почечных камней [10–15].

На сегодняшний день опубликовано немало работ по кристаллизации уэвеллита и уэдделлита в сложных по составу физиологических растворах, в том числе и в присутствии аминокислот [16–22]. В то же время имеющиеся данные о влиянии аминокислот на нуклеацию и рост кристаллов оксалатов кальция весьма противоречивы, и их явно недостаточно для понимания закономерностей камнеобразования в организме человека. Очевидна необходимость дальнейшего изучения этого вопроса как с медицинской точки зрения, для предупреждения образования оксалатных биоминералов в организме человека, так и в плане разработки фундаментальной проблемы биоминерализации.

Ранее нами было исследовано фазообразование и кристаллизация в оксалатных растворах, содержащих аминокислоты [18, 21–23]. Так, в работе [23] изучено воздействие широкого набора аминокислот, входящих в состав почечных камней (14 наименований), на процесс нуклеации уэвеллита.

Цель данной работы – исследование кинетики роста кристаллов уэвеллита в присутствии аминокислот того же набора для получения полной картины воздействия этих физиологических примесей на закономерности оксалатной минерализации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Процесс кристаллизации оксалата кальция исследовали при температуре 37 °С и трех значениях пересыщений растворов $\gamma = C_0/C_s$, равных 5, 7, 10 (C_0 – концентрация оксалата кальция в пересыщенном растворе; C_s – растворимость оксалата кальция, равная $0.5 \cdot 10^{-4}$ моль/л). Выбранные значения характерны для биологических сред, а именно для мочи здорового взрослого среднестатистического человека [2].

Пересыщение по оксалату кальция создавалось за счет химической реакции $\text{Ca}^{2+} + \text{C}_2\text{O}_4^{2-} \rightarrow \text{CaC}_2\text{O}_4$, которая реализовывалась при смешении исходных растворов стехиометрического состава легкорастворимых соединений – хлорида кальция и оксалата аммония. В качестве растворителя использовалась бидистиллированная вода. Для приготовления исходных растворов взяты соли квалификации “ч. д. а.”. Ввиду того, что хлорид кальция в процессе хранения способен гидратироваться, перед экспериментом проводилась стандартизация его раствора путем комплексонометрического титрования трилоном [24].

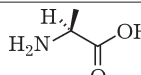
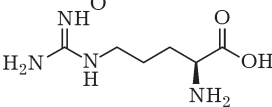
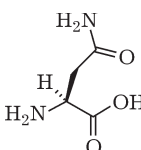
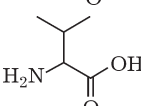
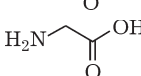
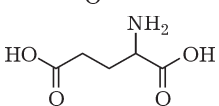
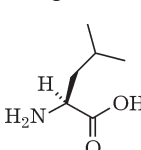
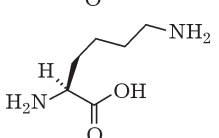
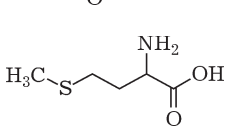
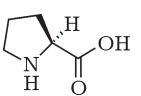
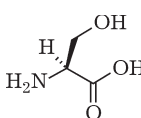
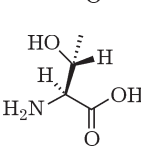
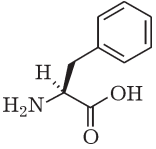
Исходные растворы смешивались в эквивалентных объемах. Готовый раствор сливали в коническую колбу и перемешивали в течение 5–10 с. Кристаллизация проводилась *in vitro* как в растворах чистого оксалата кальция, так и с добавками аминокислот в концентрации 0.004 моль/л, соответствующей их содержанию в физиологическом растворе. В табл. 1 представлены данные по исследуемым аминокислотам. Примеси аминокислот вводились в раствор хлорида кальция перед смешением исходных растворов.

Минеральный (фазовый) состав полученных в ходе синтеза осадков изучен посредством рентгенофазового анализа. Дифрактограммы получали методом порошка на рентгеновском аппарате ДРОН-3. Качественный анализ фазового состава образца проводился путем сопоставления экспериментальных значений межплоскостных расстояний и относительных интенсивностей дифракционных максимумов с набором соответствующих табличных значений для каждой из предполагаемых фаз. Идентификация фаз производилась с использованием международной картотеки ASTM.

С целью получения информации о взаимодействии аминокислот с кристаллами оксалата кальция проведены эксперименты по адсорбции аминокислот на синтезированных образцах. Методика этих экспериментов и полученные результаты рассмотрены в работе [26]. Для подтверждения адсорбции аминокислоты использовался метод инфракрасной спектроскопии. ИК-спектры получены с использованием спектрофотометра ФТ-801. Образцы готовились методом прессования таб-

ТАБЛИЦА 1

Аминокислоты, использовавшиеся в качестве примесей, и их характеристики [25]

Аминокислоты	Строение	Изоэлектрическая точка pI	pK _a
L-Аланин		6.00	2.33 9.71
L-Аргинин		10.76	2.03 9.00 12.10
L-Аспарагин		5.41	2.16 5.41 8.72
DL-Валин		5.96	2.27 9.52
Глицин		5.97	2.34 9.58
DL-Глутаминовая кислота		3.22	2.16 4.15 9.58
L-Лейцин		5.98	2.32 9.58
L-Лизин		9.74	2.15 9.16 10.67
DL-Метионин		5.74	2.16 9.08
L-Пролин		6.30	1.95 10.47
L-Серин		5.68	2.13 5.68 9.05
L-Треонин		5.60	2.20 5.53 8.96
L-Фенилаланин		5.48	2.18 9.09

леток с КВr. Запись спектра исследуемых образцов проводили в области от 4000 до 470 см⁻¹. Для расшифровки использовалась программа ZaIR 3.5, базы данных которой содержат свыше 130 000 спектров.

Кинетику кристаллизации изучали по изменению концентрации раствора в ходе осаждения оксалата кальция. Концентрация определялась кондуктометрическим методом, путем измерения удельной электрической проводимости (УЭ) раствора в ячейке Кольрауша и автоматического умножения результатов на постоянную ячейки. Использовался кондуктометр "Анион-4154", диапазон измеряемых величин УЭ раствора равен 0.001–100 мСм/см. Пределы допускаемых значений основной погрешности при измерении УЭ растворов составляли ±2.0 % (но не менее 0 мкСм/см), погрешность автоматической температурной компенсации при измерении УЭ не превышала ±2.5 %. Постоянная датчика $K = (1 \pm 0.2) \text{ см}^{-1}$. Эксперименты проводили в диапазоне пересыщений с линейной зависимостью УЭ от концентрации.

По кондуктометрическим данным вычисляли степень полноты протекания процесса кристаллизации (α) в зависимости от времени:

$$\alpha = C_0 - C_\tau / (C_0 - C_s) \quad (1)$$

где C_0 – начальная концентрация оксалата кальция в пересыщенном растворе; C_τ – концентрация оксалата кальция в момент времени τ ; C_s – растворимость оксалата кальция.

Для определения кинетических параметров роста кристаллов оксалата кальция по зависимости $\alpha = f(\tau)$ рассчитывали скорость осаждения как функцию текущего абсолютного пересыщения ($C_\tau - C_s$) по формуле

$$d\alpha/d\tau = kA(C_\tau - C_s)^n \quad (2)$$

где k – константа скорости реакции; A – суммарная площадь поверхности осадка; n – порядок реакции. Общая площадь поверхности A для постоянной формы частиц определяется как

$$A = \beta N_\tau^{1/3} V_\tau^{2/3} \quad (3)$$

где β – фактор формы; N_τ – общее число частиц; V_τ – объем осадка к моменту времени τ . Учитывая, что $\alpha = V_\tau / V_{\max}$, а V_{\max} – максимальный объем осадка при полном сбросе пересыщения, после преобразований получим формулу для расчета кинетических характеристик процесса кристаллизации оксалата кальция (считая постоянным количество частиц; $N_\tau = N = \text{const}$):

$$(d\alpha/d\tau)\alpha^{-2/3} = k'(C_\tau - C_s)^n \quad (4)$$

где параметр k' включает в себя все константы (V_{\max} , β , N и k) и постоянен для данных начальных условий. При логарифмировании получаем:

$$\lg(d\alpha/d\tau) - 2/3 \lg \alpha = \lg k' + n \lg(C_\tau - C_s) \quad (5)$$

Построение зависимости в координатах $\lg(d\alpha/d\tau) - 2/3 \lg \alpha = f(\lg(C_\tau - C_s))$ должно дать прямую линию, причем отрезок, отсекаемый прямой на оси ординат, является $\lg k'$, а тангенс угла наклона этой прямой соответствует порядку скорости роста (n).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование образующихся при кристаллизации твердых фаз с помощью РФА показало, что полученный осадок во всех случаях представляет собой однофазный оксалат кальция – увеллит, причем другие фазы в качестве примесей не обнаружены. Вместе с тем, в ряде работ [27, 28] сообщается об об-

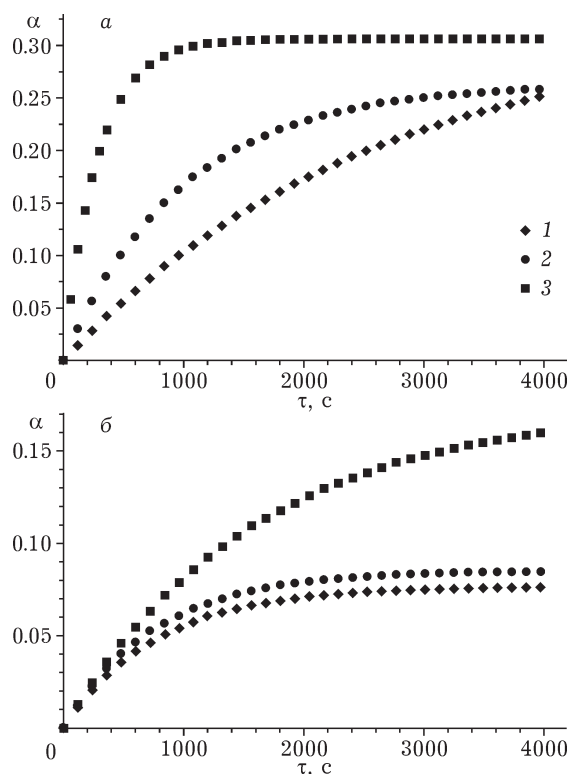


Рис. 1. Кинетические кривые кристаллизации оксалата кальция (α) при различных значениях пересыщения γ без добавок аминокислот (а) и в присутствии DL-глутаминовой кислоты (б); значения γ : 5 (1), 7 (2), 10 (3).

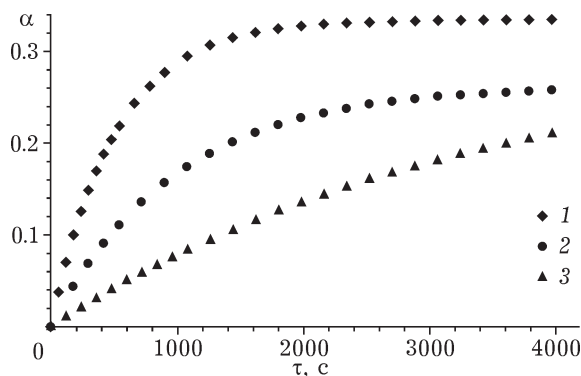


Рис. 2. Кинетические кривые кристаллизации оксалата кальция ($\gamma = 7$) в присутствии аминокислот: 1 – без добавок; 2 – L-лизин; 3 – DL-валин.

разовании в аналогичных экспериментах двух и трехводных оксалатов кальция.

Примеры полученных кинетических кривых приведены на рис. 1, 2. Видно, что степень превращения монотонно увеличивается со временем, причем процесс постепенно замедляется. Это вызвано, во-первых, сбросом пересыщения и, соответственно, уменьшением движущей силы в ходе кристаллизации, а во-вторых, способностью оксалата кальция образовывать устойчивые пересыщенные растворы. Характерно, что уже при небольших значениях α процесс кристаллизации практически прекращается.

Полученные кинетические данные обработаны с помощью алгоритма, приведенного в методической части. Зависимости, построенные в координатах $\lg(d\alpha/d\tau) - 2/3 \lg \alpha = f(\lg(C_\tau - C_s))$, представлены кривыми, на которых можно выделить несколько линейных участков с разными наклонами (рис. 3). Участок А соответствует увеличению общего числа частиц за счет образования зародышей кристаллизации; участок В – росту образовавшихся частиц без увеличения их общего количества; участок С отвечает вторичным процессам – уменьшению общего числа образующихся частиц за счет растворения мелких и роста более крупных кристаллов, а также агрегации частиц [21]. Для изучения закономерностей роста кристаллов интерес представляет участок В, поэтому в дальнейшем именно он используется для расчета основных кинетических характеристик кристаллизации оксалата кальция.

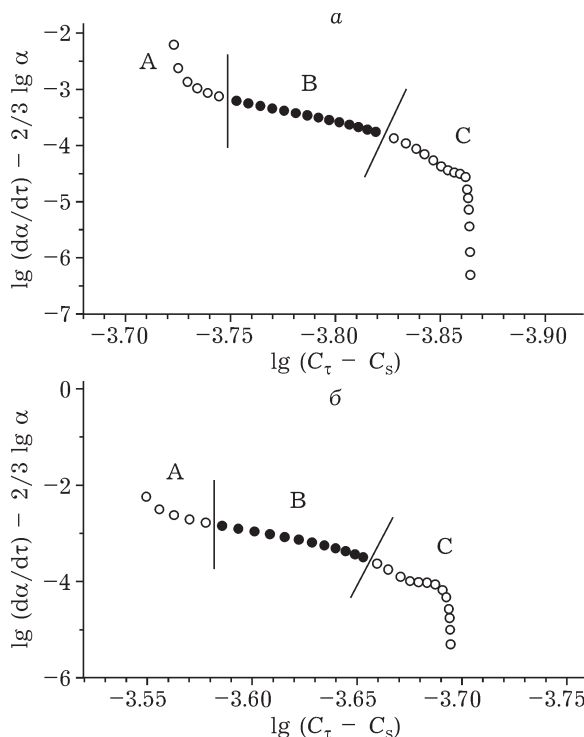


Рис. 3. Определение кинетических параметров кристаллизации оксалата кальция ($\gamma = 7$) без добавок аминокислот (а) и в присутствии L-пролина (б).

Определенные в результате обработки экспериментальных данных константы $\lg k'$ и n приведены в табл. 2. Видно, что с увеличением исходного пересыщения скорость кристаллизации возрастает. Это можно объяснить увеличением общего числа центров кристаллизации. Полагая число центров кристаллизации N пропорциональным скорости зарождения (J_s): $N \sim J_s \sim \exp[-B/(\ln \gamma)^2]$ [29], должна быть получена линейная зависимость $\lg k'$ от $1/(\ln \gamma)^2$. Действительно, для чистого оксалата и половины использованных нами аминокислот (L-аргинин, DL-валин, DL-глутаминовая кислота, L-лизин, L-пролин, L-треонин) такая зависимость имеет место (рис. 4, а). Для остальных аминокислот зависимость выполняется при $\gamma = 10$, что связано с усилением ингибирующего действия аминокислот при увеличении пересыщения (см. рис. 4, б).

В зависимости $\lg k'$ от пересыщения γ величина $n \gg 2$, что не совместимо с дислокационным механизмом роста кристаллов. Кроме того, для данной системы параметр n возрастает с повышением начального пересыщения. Возможно, это обусловлено степенной аппроксимацией экспоненциального зако-

ТАБЛИЦА 2

Кинетические характеристики процесса кристаллизации оксалата кальция в присутствии аминокислот

Добавки	$\gamma = 5$		$\gamma = 7$		$\gamma = 10$	
	n	$\lg k'$	n	$\lg k'$	n	$\lg k'$
Без добавки	7.9	26.5	10.1	33.1	12.0	38.6
L-Аланин	8.0	26.9	10.1	33.2	10.7	33.4
L-Аргинин	5.7	17.2	7.6	23.9	9.0	28.1
L-Аспарагин	8.0	27.3	10.0	32.9	10.9	34.3
DL-Валин	8.0	27.0	10.2	34.1	11.6	36.9
Глицин	7.1	23.5	10.0	32.8	9.9	31.0
DL-Глутаминовая кислота	5.4	16.3	7.5	23.9	9.1	28.6
L-Лейцин	7.9	26.7	10.1	33.6	10.5	33.4
L-Лизин	5.3	16.9	7.5	23.6	9.3	28.4
DL-Метионин	7.9	26.9	10.1	33.6	11.2	35.6
L-Пролин	9.1	31.4	10.6	35.0	11.8	37.1
L-Серин	8.1	27.0	10.1	33.5	10.9	34.5
L-Треонин	8.0	26.5	10.0	33.2	12.1	38.5
L-Фенилаланин	8.0	26.8	10.2	33.5	10.6	33.3

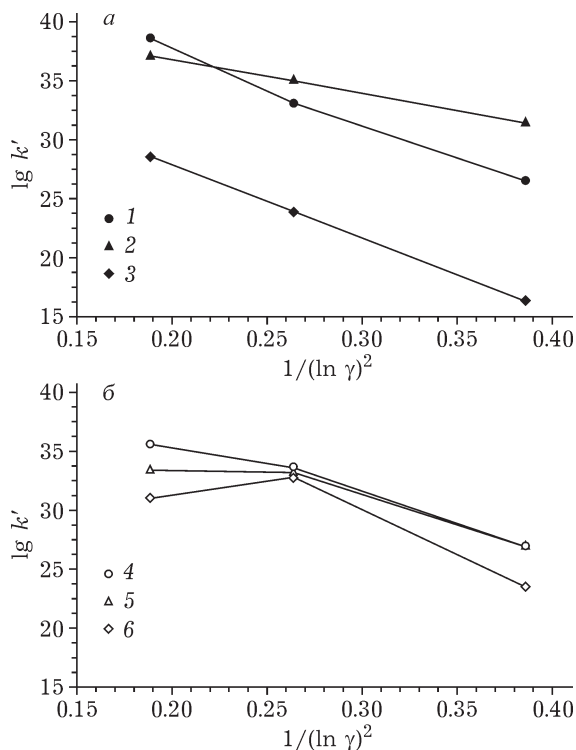


Рис. 4. Пример вида зависимости $\lg k' = f(1/(\ln \gamma)^2)$: а – прямая зависимость (1 – без добавок; 2 – L-пролин; 3 – DL-глутаминовая кислота); б – зависимость, отличная от прямой (4 – DL-метионин; 5 – L-аланин; 6 – глицин).

на, описывающего механизм двумерного зарождения [30]. В пользу этого предположения указывает и тот факт, что при больших остаточных значениях α кристаллизация прекращается вследствие существования критического пересыщения при двумерном зарождении.

Присутствие аминокислот оказывает различное действие (ингибирующее или промотирующее) на процессы роста кристаллов оксалата кальция. Так, наиболее сильным ингибирующим эффектом обладают глутаминовая кислота, лизин, аргинин и глицин. Ярко выраженное промотирующее действие проявляют пролин, валин, серин и аспарагин. Остальные аминокислоты незначительно влияют на кинетику кристаллизации оксалата кальция. С увеличением исходного пересыщения торможение роста аминокислотами усиливается, промоторы и нейтральные аминокислоты становятся ингибиторами (см. табл. 2). Это противоречит известным закономерностям [31] и связано, по-видимому, с конкуренцией эффектов промотирования и ингибирования роста одной и той же аминокислотой. Реально увеличение пересыщения ослабляет промотирующий эффект, в результате ингибирование усиливается.

Сопоставление воздействия аминокислот на кинетику роста кристаллов уэвеллита и на времена индукции, определенные нами ранее [23], показывает, что для большинства исследованных аминокислот эти эффекты совпадают. Лишь три из них (лейцин, аланин и метионин) нейтральны относительно кинетики роста, а по временам индукции являются существенными ингибиторами. Однако и эти примеси при максимальных пересыщениях ($\gamma = 10$) отравляют рост. Выпадает из общей закономерности лишь треонин, не влияющий на кинетику роста, но сильно тормозящий зарождение кристаллов. Вероятно, это связано со строением данного соединения и требует дальнейшего изучения.

Ингибирующее действие аминокислот можно объяснить их адсорбцией на растущих кристаллах одноводного оксалата кальция. Адсорбция на кристаллах уэвеллита таких сильных ингибиторов, как глутаминовая кислота и лизин, подтверждается методом ИК-спектроскопии (рис. 5).

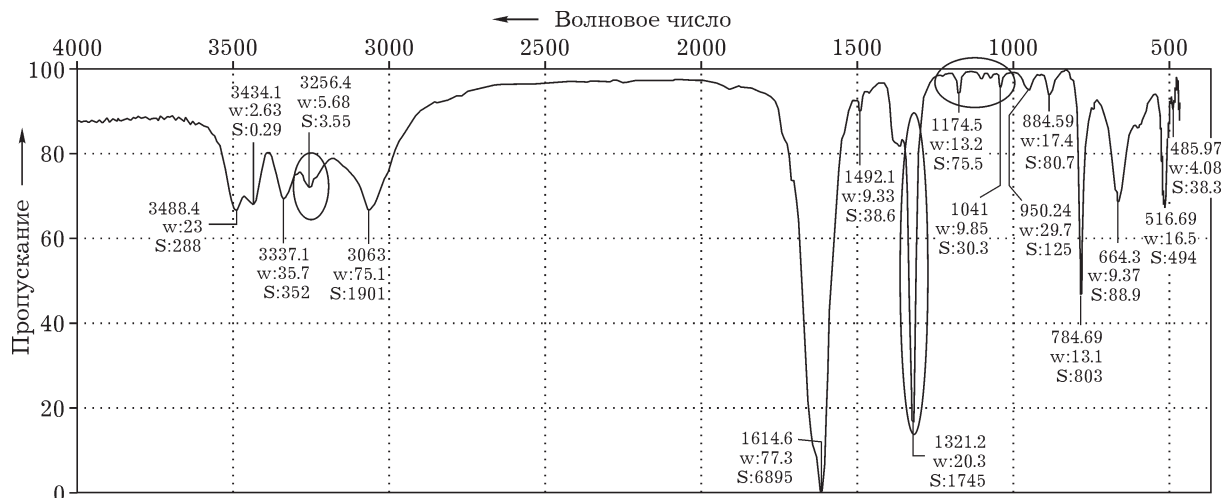


Рис. 5. ИК-спектр увеллита с добавкой глутаминовой кислоты.

В результате расшифровки спектров препаратов одноводного оксалата кальция, на которых проводили сорбцию аминокислот, обнаружены полосы при 1200–1000, 3300–3200 и 1400–1300 см⁻¹, характерные для аминокислот [32]. При этом установлено, что адсорбция удовлетворительно описывается в рамках модели Лэнгмюра [26].

В то же время адсорбированные на кристаллах аминокислоты могут служить центрами образования двумерных зародышей, поскольку способны связывать ионы кальция. Этим могут объясняться промотирующее действие аминокислот и конкуренция ингибирующего и промотирующего эффектов.

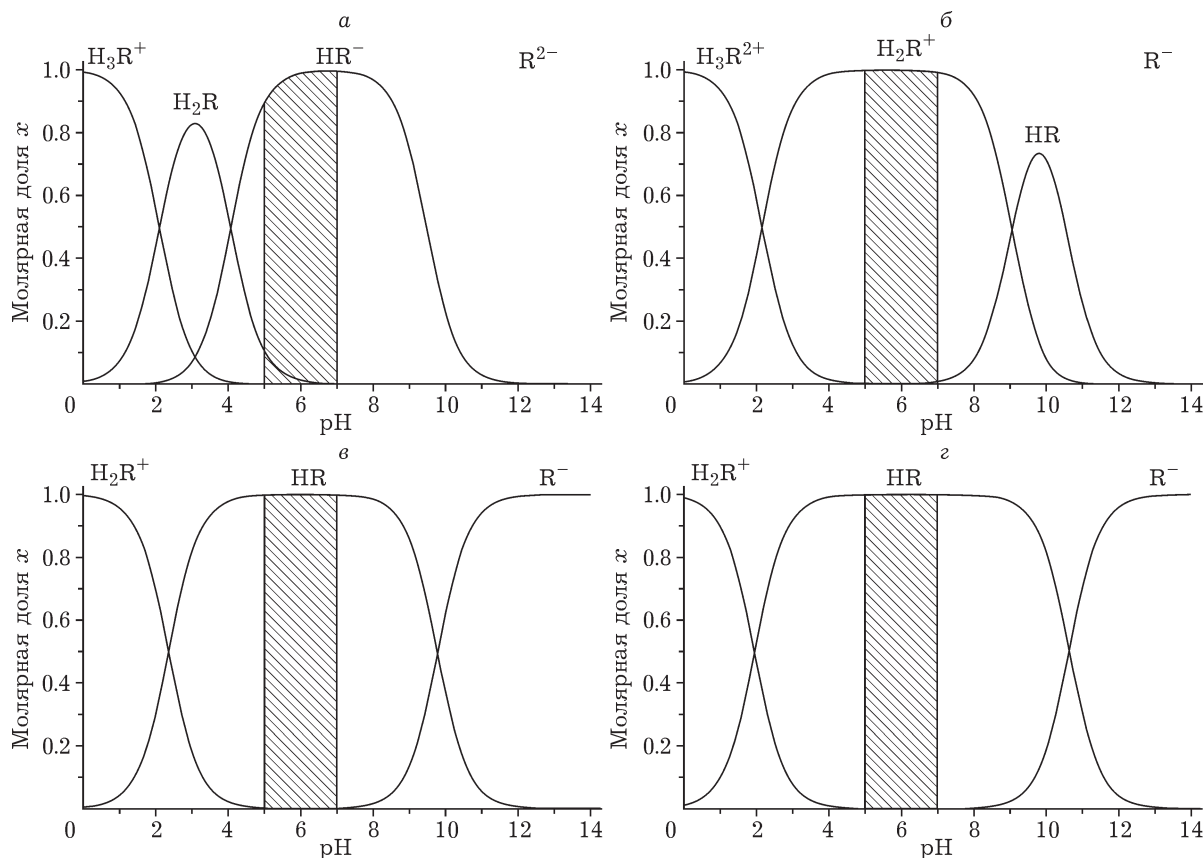


Рис. 6. Ионные диаграммы аминокислот: а – глутаминовая кислота; б – лизин; в – глицин; з – пролин.

Анализируя строение аминокислот и их состояние в растворе при рН 5.0–7.0 [25], можно сделать вывод о том, что торможение роста кристаллов уэвеллита усиливается с увеличением длины углеводородного радикала, ростом числа карбоксильных групп в аминокислоте и нахождением в растворе при физиологических значениях рН в виде заряженных ионов.

Анализ построенных ионных диаграмм показал, что аминокислоты, ингибирующие процесс кристаллизации (глутаминовая кислота, лизин, аргинин), при значениях рН, термодинамически оптимальных для образования одноводного оксалата кальция [4], находятся в растворе в виде заряженных ионов (рис. 6, а, б). Остальные аминокислоты находятся при данных значениях рН в виде нейтральных молекул (цвиттер-ионов) (см. рис. 6, в, г).

ВЫВОДЫ

По результатам проведенного исследования кинетики кристаллизации одноводного оксалата кальция в присутствии добавок 13 аминокислот в концентрациях, близких к физиологическим, можно сделать следующие выводы:

1. Рост кристаллов уэвеллита происходит по механизму двумерного зарождения.

2. Различные аминокислоты оказывают на кристаллизацию уэвеллита как ингибирующее, так и промотирующее действие.

3. Влияние аминокислот на рост кристаллов уэвеллита в основном совпадает с установленным ранее их действием на времена индукции зародышеобразования уэвеллита.

4. Ингибирующие свойства аминокислот возрастают, а промотирующие – падают с увеличением пересыщения, что связано с конкуренцией этих эффектов.

5. Оба эффекта находят объяснение в адсорбции аминокислот на кристаллах уэвеллита: ингибирование осуществляется за счет блокировки точек роста, промотирование – за счет создания на поверхности кристаллов центров двумерного зарождения.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (проекты № 10-05-00881-а, № 12-03-98011-р_сибирь_а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ларина Т. А., Кузнецова Т. А., Королева Л. Ю. Факторы риска мочекаменной болезни у детей Орловской области // Ученые записки Орловского гос. ун-та. Науч. тр. науч.-исслед. центра педагогики и психологии. Т. 7. Орел, 2006. С. 135–138.
- 2 Тиктинский О. Л., Александров В. П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000. 384 с.
- 3 Кораго А. А. Введение в биоминералогию. СПб.: Недра, 1992. 280 с.
- 4 Голованова О. А. Патогенные минералы в организме человека. Омск: Изд-во ОмГУ, 2006. 399 с.
- 5 Севостьянова О. А., Полюенко А. К. // Изв. Томск. политехн. ун-та. 2004. Т. 307, № 2. С. 62–64.
- 6 Козловский Ю. Г. // Урология и нефрология. 1973. № 2. С. 24–26.
- 7 Пальчик Н. А., Мороз Т. Н., Максимова Н. В., Дарьин А. В. // Журн. неорганической химии. 2006. Т. 51, № 7. С. 1177–1184.
- 8 Поспехова Г. П., Шайлиева Л. О., Федосеева Г. Б., Петрова М. А. // Врачу общей практики. 2001. № 1. С. 174–190.
- 9 Изатулина А. Р., Голованова О. А., Пунин Ю. О., Войтенко Н. Н., Дроздов В. А. // Вестн. Омск. ун-та. 2006. № 3. С. 45–47.
- 10 Рашкович Л. Н., Петрова Е. В. // Химия и жизнь. 2006. № 1. С. 158–168.
- 11 Grases F., March J. G., Bibiloni F., Amat E. // J. Crystal Growth. 1988. Vol. 87. P. 299–304.
- 12 Голованова О. А., Борбат В. Ф. Почечные камни. М.: Мед. книга, 2005. 172 с.
- 13 Walter-Levy L., Laniecep J. // J. Crystal Growth. 1994. Vol. 54, No. 3. P. 165–179.
- 14 Сокол Э. В., Нигматуллина Е. Н., Максимова Н. В. // Химия уст. разв. 2003. Т. 11, № 6. С. 547–558.
- 15 Зузук Ф. В. Мінералогія уролітів: Автореф. дис... д-ра геол. наук. Львів. нац. ун-т ім. І. Франка. Л., 2005.
- 16 Каткова В. И., Симаков А. Ф. Роль аминокислот в генезисе биоминеральных образований // Сыктывкар. минерал. сб. 1998. № 27. С. 58–66.
- 17 Голованова О. А., Пятанова П. А., Россеева Е. В. // Докл. РАН. 2004. Т. 395, № 5. С. 1–3.
- 18 Голованова О. А., Россеева Е. В., Франк-Каменецкая О. В. // Вестн. СПбГУ. Сер. 4. 2006. Вып. 2. С. 123–127.
- 19 Ozgurtas T., Yakut G., Gulec M., Serdar M., Kutluay T. // Urol. Int. 2004. Vol. 72(3). P. 233–236.
- 20 Shad Muhammad Aslam, Ansari Tariq Mahmood, Afzal Uzma, Kauser Samina, Rafique Muhammad and Khan Misbahul Islam. // J. Biol. Sci. 2001. Vol. 1, No. 11. P. 1063–1065.
- 21 Голованова О. А., Ачкасова Е. Ю., Пунин Ю. О., Желяев Е. В. // Кристаллография. 2006. Т. 51, № 2. С. 376–382.
- 22 Голованова О. А., Пунин Ю. О., Изатулина А. Р. // Тез. докл. IV Междунар. науч. конф. “Кинетика и механизм кристаллизации. Нанокристаллизация. Биокристаллизация”. Иваново, 2006. С. 48.
- 23 Голованова О. А., Пунин Ю. О., Высоцкий А. С., Ханнанов В. Р. // Химия уст. разв. 2011. Т. 19, № 5. С. 501–508.
- 24 Васильев В. П. Аналитическая химия. Гравиметрический и титриметрический методы анализа. М.: Высш. шк., 1989. Ч. 1. 320 с.
- 25 CRC Handbook of Chemistry and Physics / D. R. Lide (Ed.). 90th ed., CRC Press: Boca Raton, FL, 2010.
- 26 Голованова О. А., Высоцкий А. С. // Бутлер. сообщ. 2011. Т. 26, № 12. С. 45–54.

- 27 Brown Ch. M., Ackermanu D. K., Purich D. L., Finloyson B. // J. Crystal Growth. 1991. Vol. 108. P. 455.
- 28 Marcovic M., Komunjer Lj., Furedi-Milhofer H., Skrtic D. // J. Cryst. Growth. 1987. Vol. 80, No. 1. P. 118.
- 29 Тодес О. М., Цитович О. Б. // Тр. Ленинград. гос. науч.-исслед. и проект. ин-та основной хим. пром-сти. Л., 1972. Вып. VII. С. 4–30.
- 30 Мошкин С. В. Особенности механизма роста кристаллов труднорастворимых соединений при высоких пересыщениях // Ученые записки Ленинград. ун-та. Кристаллография и кристаллохимия. Л., 1985. Вып. 5. С. 100–119.
- 31 Вайнштейн Б. К. Современная кристаллография. Т. 3. М.: Наука, 1980. 408 с.
- 32 Atlas of Infrared Spectra for the Analysis of Urinary Concrements. Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York. 1988. P. 99.