

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ОКСАЛАТА КАЛЬЦИЯ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

О.А. Голованова, В.М. Киселев

ФГАОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского»

644077, Россия, Омск, пр. Мира, 55а

golovanoa2000@mail.ru

DOI: 10.26456/pcascnn/2023.15.950

Аннотация: Впервые разработана физико-химическая модель образования малорастворимых соединений в нефроне почки на основе математического описания реактора идеального вытеснения. В результате моделирования установлено, что при физиологических условиях в норме образование твердой фазы не является доминирующим процессом, что объясняет факт отсутствия кристаллических образований в почках у здоровых людей. Увеличение концентрации осадкообразующих ионов, соответствующее определенным состояниям организма человека, приводит к возникновению локальных высоких пересыщений на отдельных участках нефрона, что может приводить к образованию зародышей твердой фазы, их закреплению и дальнейшему росту. Показано, что расчеты материальных балансов, движения потоков, а также концентрационные профили компонентов в нефроне определяют возможность прогнозирования поведения модельной системы при вариации параметров и условий, влияющих на протекание процесса кристаллизации (концентрация, расход жидкости, гидродинамический режим и т.д.), что позволит разрабатывать эффективные методы профилактики и лечения мочекаменной болезни, в том числе и растворения уже сформировавшихся агрегатов.

Ключевые слова: кристаллизация, оксалаты кальция, физиологический раствор, модель, реактор идеального вытеснения, нефрон, материальный граф.

1. Введение

Известно, что начальным местом образования зародышей, которые могут стать центрами кристаллизации почечных камней в мочевой системе человека является структурно-функциональная единица почки – нефрон [1-3]. Каждая человеческая почка содержит около 1 млн. нефронов, в которых протекают процессы, обеспечивающие регуляторные механизмы по поддержанию водно-электролитного и кислотно-щелочного балансов в организме человека [4-6].

В соответствии с [4, 5], образование конечного раствора является совокупностью протекания трех процессов: фильтрации, реабсорбции и секреции. Начальный этап образования раствора – ультрафильтрация из плазмы крови, безбелковой жидкости, представляющей собой первичную мочу, протекает в почечных клубочках. При последующем течении жидкости по участкам нефрона происходит явление канальцевой реабсорбции – обратного селективного всасывания с дифференцированной скоростью воды и растворенных веществ в кровь. Третий процесс – канальцевая секреция – рассматривается в двух вариантах протекания. С

одной стороны, клетки эпителия нефрона захватывают некоторые вещества из крови и межклеточной жидкости и переносят их в просвет канальца. С другой стороны, клетки нефрона синтезируют и высвобождают в просвет канальца новые органические вещества, а также ионы NH_4^+ и H^+ . Скорость протекания каждого из рассмотренных процессов определяется состоянием организма и регулируется собственными внутренними механизмами [6, 7].

Оксалаты кальция, представленные уэвеллитом $CaC_2O_4 \times 2H_2O$ и уэдделлитом $CaC_2O_4 \times 2H_2O$ (наиболее стабильные формы), являются основными компонентами камней мочеполовой системы [8, 9]. Оксалатсодержащие образования – сложные по составу объекты, содержащие минеральную компоненту в нанокристаллическом состоянии и матрицу из органических соединений, присутствующих в биологической среде [7-10]. В современных исследованиях, посвященных изучению образования оксалатов кальция, основное внимание сосредоточено на факторах, обуславливающих кинетику и разнообразие структур формируемых агрегатов: pH , температура, концентрация осадкообразующих ионов в растворе, содержание примесей и др. Представленные в литературе подходы к исследованию и моделированию процессов кристаллизации позволяют проанализировать влияние факторов, рассматривая явления, возникающие на различных уровнях организации: от атомов и молекул до макроскопических процессов, протекающих в промышленных аппаратах [11-13].

Таким образом, в связи с тем, что процесс кристаллизации мочевых камней в организме человека первично локализован, главным образом, в нефроне почки, то для установления закономерностей фазообразования оксалата кальция в условиях, приближенных к физиологических, объектом математического моделирования принимается нефрон в целом и отдельные его структурные элементы.

2. Параметры моделирования

2.1. Основные положения математической модели

Ввиду особенностей физиологического строения нефрона почки для построения физико-химической модели использован математический аппарат реактора идеального вытеснения. Реактор идеального вытеснения представляет собой трубчатый аппарат, у которого отношение длины к диаметру достаточно велико. В реактор непрерывно подаются реагенты, которые превращаются в продукты по мере перемещения их по длине реактора [11]. Гидродинамический режим в реакторе идеального вытеснения характеризуется тем, что любая частица потока движется только в одном направлении по длине реактора, при этом отсутствует

продольное перемешивание, а также перемешивание по сечению реактора (см. рис. 1).

Исходные данные для формирования и расчета математической модели реактора идеального вытеснения приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Исходные данные для расчета математической модели.

Параметр	Значение
Количество ультрафильтрата, л/сут	165
Количество нефронов в почках	$2 \cdot 10^6$
Температура, °C	37
<i>pH</i> раствора	6,5
Ионная сила, моль/л	0,30
Концентрация Ca^{2+} в ультрафильтрате, ммоль/л	2,67
Плотность раствора	1,005
Вязкость динамическая	$1,02 \cdot 10^{-3}$

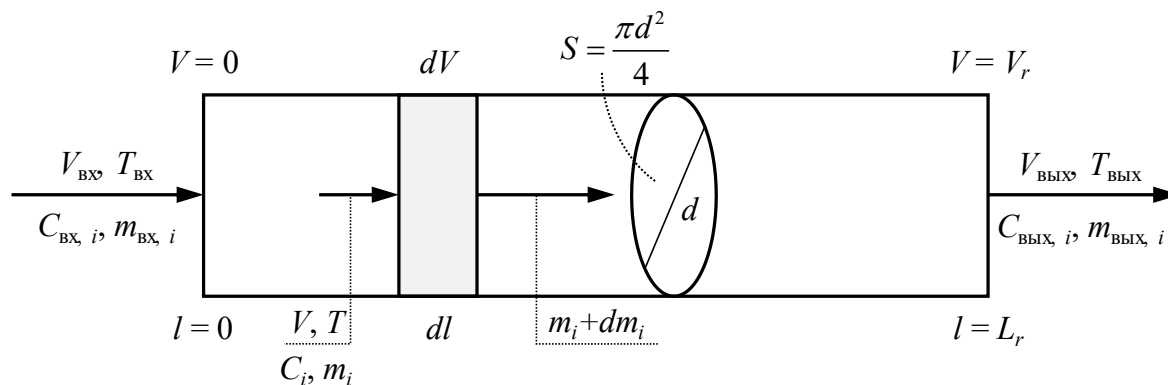


Рис. 1. Реактор идеального вытеснения (V – объем, m – масса, C – концентрация, T – температура, l – длина, d – диаметр, S – площадь сечения, индексы «вх», «вых» – входные и выходные параметры соответственно).

Идеальная модель реактора вытеснения предполагает, что значения всех параметров реакционной среды в рамках каждого рассматриваемого сечения одинаковы, что соответствует равномерному распределению вещества по сечению. Каждый элемент объема реакционной массы dV не смешивается ни с предыдущими, ни с последующими объемами, то есть реализуется поршневой режим движения. Состав каждого элемента объема последовательно изменяется вследствие протекания химической реакции. При этом, в условиях непрерывности процесса концентрация веществ изменяется не во времени, а по длине реактора [11].

Характеристическое уравнение, описывающее модель реактора идеального вытеснения, в общем виде представляет собой выражение [12]:

$$w \frac{dC_i}{dl} = r_i, \quad (1)$$

где w – линейная скорость движения потока вещества, C_i – концентрация i -го реагирующего вещества, l – длина участка реактора, r_i – скорость химической реакции по i -му веществу.

Подстановкой выражения для расчета кинетических характеристик процесса кристаллизации оксалата кальция [13] в характеристическое уравнение реактора идеального вытеснения (1), а также с учетом констант скорости кристаллизации, полученных нами в предыдущей работе [13], получим уравнение, описывающее кинетику процесса образования малорастворимых соединений в нефроне почки:

$$w \frac{d\alpha}{dl} = k \cdot (\Omega - 1)^n, \quad (2)$$

где α – степень превращения, k – константа скорости кристаллизации, n – формальный порядок, Ω – пересыщение.

Использование полученного выражения позволяет рассчитать изменение концентрации реагирующих веществ, а также количество образующейся твердой фазы оксалата кальция по длине нефрона в зависимости от исходной концентрации первичного раствора – ультрафильтрата.

С учетом специфики физиологических процессов, протекающих в различных отделах нефрона, а также ввиду отличий в геометрических параметрах системы для корректного математического описания процесса реактор секционируется (см. Таблицу. 2). При этом различные участки длины нефрона характеризуются различными граничными условиями, однако вид уравнений, описывающих процесс, остается неизменным.

Таблица 2. Секционирование реактора и геометрические параметры системы.

№ секции	Отдел нефрона	Длина l , мм	Диаметр d , мкм	Протекающие процессы
1	Проксимальный извитой каналец	10-12	30-60	Реабсорбция воды, реабсорбция ионов кальция, фазообразование
2	Нисходящая часть петли Генле	15-17	14-16	Реабсорбция воды, фазообразование
3	Восходящая часть петли Генле	15-17	14-16	Реабсорбция ионов кальция, фазообразование
4	Дистальный извитой каналец	10-14	30-60	Реабсорбция воды, реабсорбция ионов кальция, фазообразование

2.2. Материальный граф и материальный баланс процесса

Потоковый (материальный) граф представляет собой топологическую модель, позволяющую установить взаимосвязь между изменениями структуры и количественными характеристиками моделируемой системы. Вершины материального потокового графа соответствуют элементам системы, которые трансформируют общие

массовые расходы физических потоков, источникам и стокам вещества физических потоков. Дуги графа соответствуют обобщенным материальным потокам [14]. Материальный граф моделируемого участка нефрона почки представлен на рис. 2.

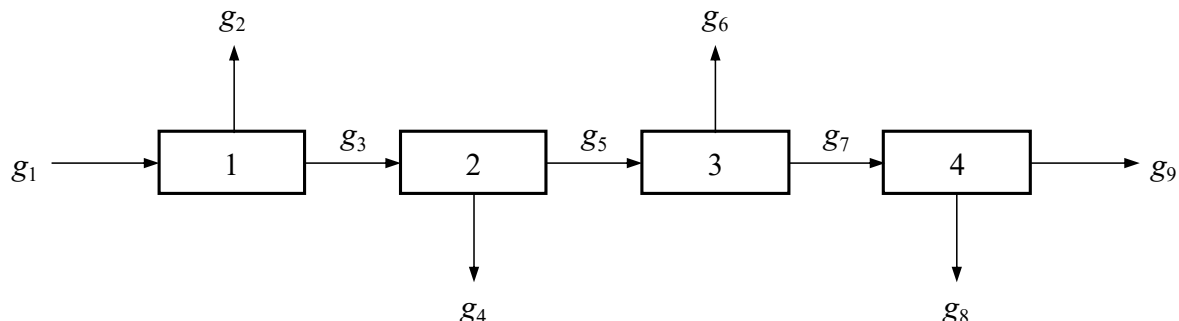


Рис. 2. Материальный граф моделируемого участка нефрона: 1 – проксимальный каналец, 2 – нисходящая часть петли Генле, 3 – восходящая часть петли Генле, 4 – дистальный каналец, g_1 – поток первичного раствора (ультрафильтрат), g_2, g_4, g_6, g_8 – поток реабсорбированного из просвета каналцев вещества; g_3, g_5, g_7 – промежуточные потоки раствора, g_9 – поток в собирательную трубочку.

Материальный баланс моделируемого участка нефрона или какой-либо его секции составляется для установившегося режима на основе того, что сумма материальных потоков, поступающих в систему, равна сумме потоков, покидающих систему. Материальный баланс может быть составлен в массовых или мольных единицах, причем соответствующие балансовые уравнения имеют один и тот же вид.

Общий материальный баланс нефрона:

$$G_F = G_S + G_C + G_R; \quad (3)$$

для i -того компонента:

$$G_F x_F = G_S x_S + G_C x_C + G_R x_R, \quad (4)$$

где G_F – мольный расход входящего потока ультрафильтрата, G_S – мольный расход жидкой фазы на выходе из нефрона, G_C – мольный расход твердой фазы на выходе из нефрона, G_R – мольный расход потока реабсорбированного вещества, x – мольная доля i -го компонента системы.

Количество вещества, участвующего в химической реакции образования малорастворимого соединения, рассчитывается по уравнениям химической кинетики описанными в [13].

Количество потоков реабсорбированного вещества рассчитывается на основе теории мембранных процессов [15]:

$$G_R = k_R \cdot G_F, \quad (5)$$

где k_R – коэффициент канальцевой реабсорбции.

Коэффициенты реабсорбции для каждого компонента раствора в

зависимости от участка нефрона приняты на основе литературных данных [16] и приведены в Таблице 3.

Таблица 3. Коэффициенты канальцевой реабсорбции компонентов биологической жидкости.

Компонент	Коэффициент реабсорбции k_R			
	Проксимальный каналец	Нисходящая часть петли Генле	Восходящая часть петли Генле	Дистальный каналец
Вода	0,691	0,320	0,000	0,941
Кальций Ca^{2+}	0,585	0,000	0,558	0,514

Материальный баланс нефрона почки в общем виде и каждой моделируемой секции в отдельности приведен в Таблице 4.

Таблица 4. Материальный баланс нефрона.

Компонент	Входящий поток	Выходящие потоки		
	G_F , моль/ч	G_S , моль/ч	G_R , моль/ч	G_C , моль/ч
Секция 1. Проксимальный извитой каналец				
Вода	383,53	118,36	265,17	0,00
Кальций Ca^{2+}	0,01833	0,00745	0,01073	0,00015
Секция 2. Нисходящая часть петли Генле				
Вода	118,36	80,48	37,88	0,00
Кальций Ca^{2+}	0,00745	0,00740	0,00000	0,00005
Секция 3. Восходящая часть петли Генле				
Вода	80,48	80,48	0,00	0,00
Кальций Ca^{2+}	0,00740	0,00321	0,00413	0,00006
Секция 4. Дистальный каналец				
Вода	80,48	4,72	75,76	0,00
Кальций Ca^{2+}	0,00321	0,00028	0,00165	0,00128
Итоговый материальный баланс нефрона				
Вода	383,53	4,72	378,81	0,00
Кальций Ca^{2+}	0,01833	0,00028	0,01651	0,00155

3. Результаты моделирования и их обсуждение: расчет гидродинамики потоков в нефроне

Расчет гидродинамики при моделировании процесса сводится к расчету линейных скоростей и определению гидродинамического режима движения потоков в нефроне. Линейная скорость движения потока

рассчитывается по формуле:

$$w = \frac{4Q}{\pi d^2}, \quad (6)$$

где Q – объемный расход потока, d – диаметр сечения трубки.

Количественной характеристикой гидродинамического режима течения вязкой жидкости является безразмерный критерий Рейнольдса Re :

$$Re = \frac{wd\rho}{\mu}, \quad (7)$$

где ρ – плотность потока, μ – динамическая вязкость потока.

Величина критерия Рейнольдса определяет характер потока: ламинарный, промежуточный или турбулентный. Чем выше значение Re , тем больше гидродинамический режим стремится к турбулентному. Для ламинарного режима характерны значения критерия Рейнольдса $Re < 2300$, при величине $2300 < Re < 10000$ наступает промежуточный режим; турбулентный режим реализуется при значениях $Re > 10000$ [17]. Результаты расчета гидродинамических характеристик потока в нефроне приведены в Таблице 5.

Расчет гидродинамики потоков в различных отделах нефрона показал, что низкие значения линейных скоростей потоков и критерия Рейнольдса на всем интервале длины нефрона соответствуют ламинарному режиму движения потока, следовательно, обратное перемешивание среды отсутствует, что свидетельствует в пользу правильности выбранного типа модели.

Таблица 5. Результаты расчета гидродинамических характеристик потока в нефроне.

Параметр	Секция			
	1	2	3	4
Геометрические параметры системы				
Длина $l \cdot 10^3$, м	11	16	16	12
Диаметр $d \cdot 10^6$, м	45	15	15	45
Объем $V \cdot 10^{12}$, м ³	17,5	2,8	2,8	19,1
Гидродинамические параметры потоков				
Скорость $w \cdot 10^3$, м/с	0,39	1,38	1,12	0,06
Время пребывания, с	33	12	14	355
Критерий Рейнольдса Re	0,017	0,020	0,017	0,003

Установлено, что время пребывания потока в нефроне превышает время периода индукции кристаллизации оксалата кальция, в связи с этим, для описания кинетики процесса использовались экспериментально определенные константы скорости [17].

По результатам расчета материального баланса каждой секции нефрона установлены зависимости изменения молярных расходов

компонентов физиологической жидкости по длине нефрона (см. рис. 3), а также определен относительный вклад процессов реабсорбции и кристаллизации твердой фазы в итоговый результат массообмена (см. рис. 4).

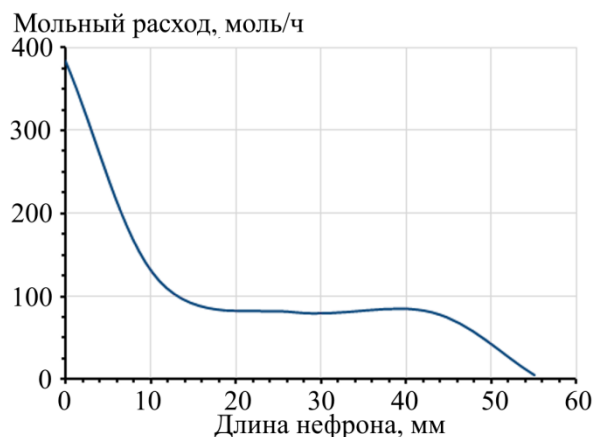


Рис. 3. Изменение мольного расхода воды по длине нефрона.

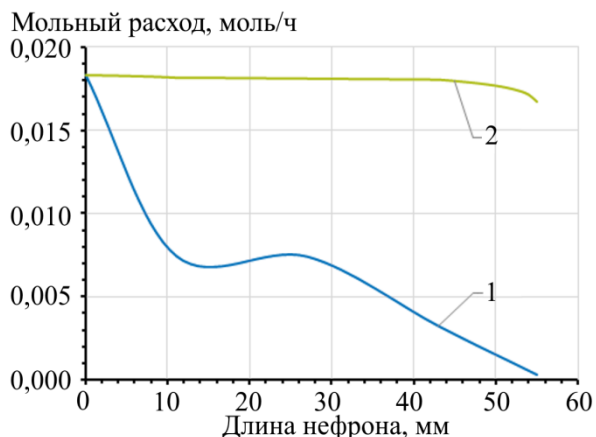


Рис. 4. Изменение мольного расхода Ca^{2+} по длине нефрона: 1 – реабсорбция, 2 – образование твердой фазы.

Сравнительный анализ влияния процессов кристаллизации и реабсорбции на изменение количества осадкообразующих ионов в модельном растворе показал, что преобладающим процессом является реабсорбция ионов кальция и выведение его из системы. Полученные результаты подтверждают гипотезу, что при нормальных состояниях организма в условиях низких концентраций осадкообразующих ионов образование минеральных агрегатов в почке не является доминирующим процессом. На основе данных зависимостей рассчитан концентрационный профиль ионов Ca^{2+} по длине нефрона (см. рис. 5).

Прежде всего, следует отметить, что полученная расчетным способом концентрация ионов кальция на выходе из дистального канальца согласуется со значениями [18], что свидетельствует об адекватности построенной модели. При этом, относительная погрешность моделирования не превышает 5%.

Вид концентрационного профиля ионов Ca^{2+} обусловлен параллельным процессом реабсорбции воды, что приводит к возникновению максимумов и минимумов на кривой. Следует отметить, что максимальная концентрация ионов кальция получена для нисходящего участка петли Генле, что может служить подтверждением предположения [19-21], что именно в данном отделе нефрона могут формироваться зародыши кристаллитов.

Таким образом, разработанная физико-химическая модель, с одной стороны, позволяет приблизиться к пониманию закономерностей формирования нанокристаллических агрегатов в мочевой системе

человека, и выявить основные факторы и механизмы, определяющие протекание процесса кристаллизации. Так, в результате математического моделирования установлено, что при физиологических условиях в норме образование твердой фазы не является доминирующим процессом, что объясняет факт отсутствия кристаллических образований в почках у здоровых людей. Увеличение концентрации осадкообразующих ионов, соответствующее определенным состояниям организма человека, приводит к возникновению локальных высоких пересыщений на отдельных участках нефрона, что может приводить к образованию зародышей твердой фазы, их закреплению и дальнейшему росту [22].

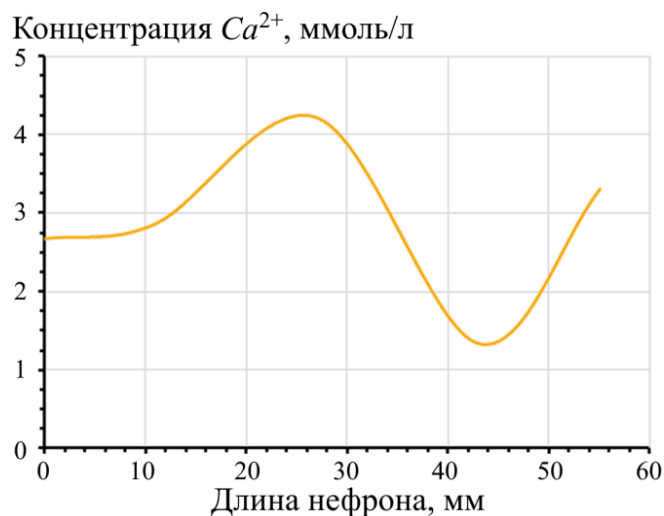


Рис. 5. Концентрационный профиль ионов Ca^{2+} .

С другой стороны, расчеты материальных балансов, движения потоков, а также концентрационные профили компонентов в нефроне определяют возможность прогнозирования поведения модельной системы при вариации параметров и условий [23], влияющих на протекание процесса кристаллизации (концентрация, расход жидкости, гидродинамический режим и т.д.), что позволит разрабатывать эффективные методы профилактики и лечения мочекаменной болезни, в том числе и растворения [24], уже сформировавшихся агрегатов.

4. Заключение

Впервые разработана физико-химическая модель образования малорастворимых соединений в нефроне почки на основе математического описания реактора идеального вытеснения. По результатам математического моделирования установлено, что при увеличении концентрации осадкообразующих ионов возможно возникновение локальных высоких пересыщений в определенных отделах нефрона, что может привести к образованию критических зародышей кристаллитов и

дальнейшему росту в последующих отделах нефрона.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 075-03-2023).

Библиографический список:

1. **Бабский, Е.Б.** Физиология человека / Е.Б. Бабский, В.Д. Глебовский, А.Б. Коган и др.; под ред. Г.И. Косицкого. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1985. – 544 с.
2. **Young, B.** Wheater's functional histology. A text and colour atlas / B. Young, G. O'Dowd, P. Woodford. – 6th ed. – Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2013. – 464 p.
3. **Вандер, А.** Физиология почек / А. Вандер; пер. с англ. Г.А. Лаписа, под ред. Ю. В. Наточина. – СПб.: Изд-во «Питер», 2000. – 256 с.
4. **Голованова, О.А.** Корреляционные зависимости между фазовым, элементным и аминокислотным составом физиогенных, патогенных ОМА и их синтетических аналогов / О.А. Голованова, С.А. Герк, А.Н. Куриганова, Р.Р. Измайлов // Системы. Методы. Технологии. – 2012. – № 4(16). – С. 131-139.
5. **Вошула, В.И.** Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика / В.И. Вошула // Рецепт. 2007. № 6(56). – С. 149-159.
6. **Gualtieri, A.F.** Towards a quantitative model to predict the toxicity/pathogenicity potential of mineral fibers / A.F. Gualtieri // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2018. – V. 361. – P. 89-98. DOI: 10.1016/j.taap.2018.05.012.
7. **Conti, C.** Stability and transformation mechanism of weddellite nanocrystals studied by X-ray diffraction and infrared spectroscopy / C. Conti, L. Brambilla, C. Colombo et al // Physical Chemistry Chemical Physics. – 2010. – V. 12. – I. 43. – P. 14560-14566. DOI: 10.1039/C0CP00624F.
8. **Bazin, D.** Hyperoxaluria is related to whewellite and hypercalciuria towardedellite: What happens when crystalline conversion occurs? / D. Bazin, C. Leroy, F. Tielens et al. // Comptes Rendus Chimie. – 2016. – V. 19. – I. 11-12. – P. 1492-1503. DOI: 10.1016/j.crci.2015.12.011.
9. **Vaitheeswari, S.** Studying inhibition of calcium oxalate stone formation: an in vitro approach for screening hydrogen sulfide and its metabolites / S. Vaitheeswari, R. Sriram, P. Brindha, G.A. Kurian // International Brazilian Journal of Urology. – 2015. – V. 41. – I. 3. – P. 503-510. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0193.
10. **Abdel-Aal, E.A.** Inhibition of nucleation and crystallisation of kidney stone (calcium oxalate monohydrate) using Ammi Visnaga (khella) plant extract / E.A. Abdel-Aal, A.M.K. Yassin, M.F. El-Shahat // International Journal of Nano and Biomaterials. – 2016. – V. 6. – I. 2. – P. 110-126. DOI: 10.1504/IJNB.2016.10000549.
11. **Okumura, N.** Diversity in protein profiles of individual calcium oxalate kidney stones / N. Okumura, M. Tsujihata, C. Momohara et al. // PLOS One. – 2013. – V. 8 – I. 7. – Art. № e68624. – 9 p. DOI: 10.1371/journal.pone.0068624.
12. **Finkielstein, V.A.** Strategies for preventing calcium oxalate stones / V.A. Finkielstein, D.S. Goldfarb // Canadian Medical Association Journal. – 2006. – V. 174. – I. 10. – P. 1407-1409. DOI: 10.1503/cmaj.051517.
13. **Голованова, О.А.** Изучение нанокристаллических структур оксалатов кальция и кинетики их кристаллизации / О.А. Голованова // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов. – 2022. – Вып. 14. – С. 61-69. DOI: 10.26456/pcascnn/2022.14.061.
14. **Дахин, О.Х.** Химические реакторы / О.Х. Дахин. – Волгоград: РПК «Политехник», 2012. – 182 с.
15. **Davis, M.E.** Fundamentals of chemical reaction engineering / M.E. Davis, R.J. Davis. 1st ed. – New York: McGraw-Hill Companies, 2002. – 384 p.
16. **Golovanova, O.A.** Thermodynamics and kinetics of calcium oxalate crystallization in the presence of amino acids / O.A. Golovanova, V.V. Korol'kov // Crystallography reports. – 2017. – V. 62. – I. 5 – P. 787-796. DOI: 10.1134/S1063774517050078.
17. **Кафаров, В.В.** Системный анализ процессов химической технологии: массовая кристаллизация / В.В. Кафаров, И.Н. Дорохов, Э.М. Кольцова; отв. ред. Н.М. Жаворонков. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Юрайт, 2018. – 368 с.
18. **Felmlee, M.A.** Mechanistic models describing active renal reabsorption and secretion: a simulation-based study / M.A. Felmlee, R.A. Dave, M.E. Morris // The AAPS Journal. – 2013. – V. 15. – I. 1. – P. 278-287. DOI: 10.1208/s12248-012-9437-3.
19. **Голованова, О.А.** Моделирование нуклеации оксалата кальция / О.А. Голованова, В.А. Когут, Е.В. Желяев // Математические структуры и моделирование. – 2003. – Вып. 11. – С. 42-47.
20. **Evan, A.P.** Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle / A.P. Evan, J.E. Lingeman, F.L. Coe et al. // Journal of Clinical Investigation. – 2003. – V. 111. – I. 5.

– P. 607-616. DOI: 10.1172/JCI17038.

21. **Sepe, V.** Henle loop basement membrane as initial site for Randall plaque formation / V. Sepe, G. Adamo, A. La Fianza et al. // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2006. – V. 48. – I. 5. – P. 706-711. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.07.021.

22. **Линников, О.Д.** Механизм формирования осадка при спонтанной кристаллизации солей из пересыщенных водных растворов / О.Д. Линников // *Успехи химии*. – 2014. – Т. 83. – № 4. – С. 343-364.

23. **Nanev, C.N.** Evaluation of the critical nucleus size without using interface free energy / C.N. Nanev // *Journal of Crystal Growth*. – 2020. – V. 535. – Art. № 125521. – 3 p. DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2020.125521.

24. **Горичев, И.Г.** Анализ кинетических данных растворения оксидов металлов с позиций фрактальной геометрии / И.Г. Горичев, А.Д. Изотов, А.И. Горичев и др. // *Журнал физической химии*. – 1999. – Т. 71. – № 10. – С. 1802-1808.

References:

1. Babskij E.B., Glebovskij V.D., Kogan A.B. et al. *Fiziologiya cheloveka* [Human physiology], ed. by G.I. Kositsky, 3rd ed. Moscow, Meditsina Publ., 1985, 544 p.

2. Young B., O'Dowd G., Woodford P. *Wheater's functional histology. A text and colour atlas*, 6th ed. Philadelphia, PA, Churchill Livingstone, 2013, 464 p.

3. Vander A.J. *Renal physiology*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, Health Professions Division, 1995, 238 p.

4. Golovanova O.A., Gerk S.A., Kuriganova A.N., Izmajlov R.R. Korrelyatsionnye zavisimosti mezhdru fazovym, elementnym i aminokislotnym sostavom fiziogenykh, patogennykh OMA i ikh sinteticheskikh analogov [Correlations between the phase, elemental and amino acid composition of physiogenic, pathogenic OMA and their synthetic analogues], *Sistemy. Metody. Tekhnologii* [Systems. Methods. Technology], 2012, no. 4 (16), pp. 131-139. (In Russian).

5. Voshchula V.I. Mochekamennaya bolezn': etiotropnoe i patogeneticheskoe lechenie, profilaktika [Urolithiasis: etiotropic and pathogenetic treatment, prevention], *Retsept [Recipe]*, 2007, no. 6(56), pp. 149-159. (In Russian).

6. Gualtieri A.F. Towards a quantitative model to predict the toxicity/pathogenicity potential of mineral fibers, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2018, vol. 361, pp. 89-98. DOI: 10.1016/j.taap.2018.05.012.

7. Conti C., Brambilla L., Colombo C. et al. Stability and transformation mechanism of weddellite nanocrystals studied by X-ray diffraction and infrared spectroscopy, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2010, vol. 12, issue 43, pp. 14560-14566. DOI: 10.1039/C0CP00624F.

8. Bazin D., Leroy C., Tielens F. et al. Hyperoxaluria is related to whewellite and hypercalciuria toweddellite: What happens when crystalline conversion occurs? *Comptes Rendus Chimie*, 2016, vol. 19, issue 11-12, pp. 1492-1503. DOI: 10.1016/j.crci.2015.12.011.

9. Vaitheeswari S., Sriram R., Brindha P., Kurian G.A. Studying inhibition of calcium oxalate stone formation: an in vitro approach for screening hydrogen sulfide and its metabolites, *International Brazilian Journal of Urology*, 2015, vol. 41, no 3, pp. 503-510. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0193.

10. Abdel-Aal E.A., Yassin A.M.K., El-Shahat M.F. Inhibition of nucleation and crystallisation of kidney stone (calcium oxalate monohydrate) using Ammi Visnaga (khella) plant extract, *International Journal of Nano and Biomaterials*, 2016, vol. 6, no. 2, pp. 110-126. DOI: 10.1504/IJNB.2016.10000549.

11. Okumura N., Tsujihata M., Momohara C. et al. Diversity in protein profiles of individual calcium oxalate kidney stones, *PLoS One*, 2013, vol.8, issue 7, art. no. e68624, 9 p. DOI: 10.1371/journal.pone.0068624.

12. Finkelstein V.A., Goldfarb D.S. Strategies for preventing calcium oxalate stones, *Canadian Medical Association Journal*, 2006, vol.174, issue 10, pp. 1407-1409. DOI: 10.1503/cmaj.051517.

13. Golovanova O.A. Izuchenie nanokristallicheskikh struktur oksalatov kal'tsiya i kinetiki ikh kristallizatsii [Study of calcium oxalate nanocrystalline structures and kinetics of calcium oxalate deposition], *Fiziko-khimicheskie aspekty izucheniya klasterov, nanostruktur i nanomaterialov* [Physical and chemical aspects of the study of clusters, nanostructures and nanomaterials], 2022, issue 14, pp. 61-69. DOI: 10.26456/pcascnn/2022.14.061. (In Russian).

14. Dakhin, O.Kh. *Khimicheskie reaktory* [Chemical reactors]. Volgograd: RPK «Politekhnik» Publ., 2012, 182 p. (In Russian).

15. Davis M.E., Davis R.J. *Fundamentals of chemical reaction engineering*, 1st ed. New York, McGraw-Hill Companies, 2002, 384 p.

16. Golovanova O.A., Korol'kov V.V. Thermodynamics and kinetics of calcium oxalate crystallization in the presence of amino acids, *Crystallography reports*, 2017, vol. 62, issue 5, pp. 787-796. DOI: 10.1134/S1063774517050078.

17. Kafarov V.V., Dorokhov I.N., Koltsova E.M. *Sistemnyj analiz protsessov khimicheskoy tekhnologii: massovaya kristallizatsiya* [System analysis of chemical technology processes: mass crystallization], ed. by

- N.M. Zhavoronkov, 2nd ed. Moscow, Yurayt Publishing House, 2018, 368 p. (In Russian).
18. Felmler M.A., Dave R.A., Morris M.E. Mechanistic models describing active renal reabsorption and secretion: a simulation-based study, *The AAPS Journal*, 2013, vol. 15, issue 1, pp. 278-287. DOI: 10.1208/s12248-012-9437-3.
19. Golovanova O.A., Kogut V.A., Zhelyaev E.V. Modelirovanie nukleatsii oksalata kal'tsiya [Modeling of calcium oxalate nucleation], *Matematicheskie struktury i modelirovanie [Mathematical structures and Modeling]*, 2003, issue 11. pp. 42-47. (In Russian).
20. Evan A.P., Lingeman J.E., Coe F.L. et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle, *Journal of Clinical Investigation*. 2003. vol. 111. issue 5, pp. 607-616. DOI: 10.1172/JCI17038.
21. Sepe V., Adamo G., La Fianza A. et al. Henle loop basement membrane as initial site for Randall plaque formation, *American Journal of Kidney Diseases*, 2006, vol. 48, issue 5, pp. 706-711. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.07.021.
22. Linnikov O.D. Mechanism of precipitate formation during spontaneous crystallization of salts from supersaturated aqueous solutions, *Russian Chemical Reviews*, 2014, vol. 83, issue 4, pp. 343-364. DOI: 10.1070/RC2014v083n04ABEH004399.
23. Nanev C.N. Evaluation of the critical nucleus size without using interface free energy, *Journal of Crystal Growth*, 2020, vol. 535, art. no. 125521, 3 p. DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2020.125521.
24. Gorichev I.G., Izotov A.D., Gorichev A.I. Analiz kineticheskikh dannykh rastvoreniya oksidov metallov s pozitsij fraktal'noj geometrii [Analysis of the kinetic data of the dissolution of metal oxides from the standpoint of fractal geometry], *Zhurnal fizicheskoy khimii [Russian Journal of Physical Chemistry A]*, 1999, vol.71, no. 10, pp. 1802-1808. (In Russian).

Original paper

MATHEMATICAL MODELING OF FORMATION OF NANOCRYSTALLINE CALCIUM OXALATE UNDER PHYSIOLOGICAL CONDITIONS

O.A. Golovanova, V.M. Kiselev

Dostoevsky Omsk State University, Russia

DOI: 10.26456/pcascnn/2023.15.950

Abstract: For the first time, a physicochemical model of the formation of poorly soluble compounds in the kidney nephron was developed on the basis of a mathematical description of the ideal displacement reactor. As a result of mathematical modeling, it was found that under normal physiological conditions, the formation of a solid phase is not the dominant process, which explains the absence of crystalline formations in the kidneys in healthy people. An increase in the concentration of precipitate-forming ions, corresponding to certain conditions of the human body, leads to the occurrence of local high supersaturations in certain areas of the nephron, which can lead to the formation of solid phase nuclei, their fixation and further growth. It is shown that the calculations of material balances, flow movements, as well as the concentration profiles of components in the nephron determine the possibility of predicting the behavior of the model system with variations in the parameters and conditions that affect the course of the crystallization process (concentration, fluid flow, hydrodynamic regime, etc.), which will allow developing effective methods for the prevention and treatment of urolithiasis, including the dissolution of already formed aggregates.

Keywords: *crystallization, calcium oxalates, saline, model, plug flow reactor, nephron, material graph.*

Голованова Ольга Александровна – д.г.-м.н., профессор, заведующая кафедрой неорганической химии ФГАОУ ВО «Омский Государственный Университет имени Ф.М. Достоевского»

Киселев Владимир Михайлович – к.х.н., младший научный сотрудник кафедры неорганической химии ФГАОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского»

Olga A. Golovanova – Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Inorganic Chemistry, Dostoevsky Omsk State University

Vladimir M. Kiselev – Ph. D., Researcher, Inorganic Chemistry Department, Dostoevsky Omsk State University

Поступила в редакцию/received: 27.07.2023; после рецензирования/revised: 29.08.2023; принята/accepted: 02.09.2023.