

# Диагностика по капле крови. Кристаллизация биожидкостей.

## Книга 3. Тезиография. Кристаллизация тестовых растворов.

Краевой Сергей Александрович  
Колтовой Николай Алексеевич

[Koltovoi.nethouse.ru](http://Koltovoi.nethouse.ru)

[koltovoi@mail.ru](mailto:koltovoi@mail.ru)

Версия 5.0

Москва – Смоленск  
2016

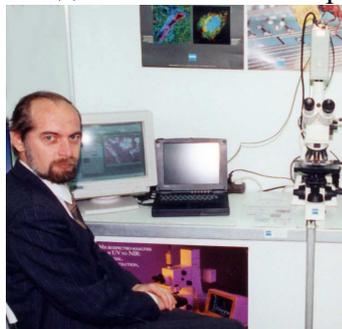
Электронный математический и медико-биологический журнал  
«Математическая морфология»

---

Сведения об авторах:



Краевой Сергей Александрович, доктор медицинских наук, заместитель министра здравоохранения РФ. Окончил Военно-медицинскую Академию им. С.М. Кирова.



Колтовой Николай Алексеевич (Москва) окончил МФТИ с отличием, кандидат физико-математических наук. Много лет проработал в представительстве фирмы Zeiss в Москве, председатель "Image Processing Club". Специализация-оптика, микроскопия, системы анализа изображений, исследование биожидкостей, спектральные методы исследования в медицине, спектральные методы ранней диагностики рака, кристаллизация биожидкостей.

---

УДК 548.5; 612.461.1

Краевой С.А., Колтовой Н.А. Тезиография. Кристаллизация тестовых растворов. Книга 3. - Москва-Смоленск: Электронный математический и медико-биологический журнал "Математическая морфология", 2016. - 206 с. - 184 Илл.

Аннотация. В книге рассматриваются вопросы кристаллизации различных жидкостей. Изучаются процессы кристаллизации простых веществ и сложных растворов. Изучаются вопросы равновесной и неравновесной кристаллизации. Определяются условия, при которых одно и то же вещество кристаллизуется в виде различных кристаллических форм: правильных кристаллов, скелетных кристаллов (дендритов) и сферолитов. Рассматриваются вопросы применения кристаллизации биожидкостей для диагностики различных заболеваний.

Ключевые слова: биожидкость, кристаллизация, ранняя диагностика онкологических заболеваний, сыворотка крови, капля крови, мониторинг, дегидратация, тезиография, гемосканирование.

Рецензенты: д.м.н., профессор Фаращук Н. Ф.; д.м.н., профессор Глотов В. А.

---

S. Kraevoy, N. Koltovoy

Sensitive Crystallization. Crystallization test solutions. Volume 3. Moscow-Smolensk: Electronic mathematical and biomedical journal "Mathematical Morphology", 2016. - 206 p. - 184 Fig.

Abstract.

The book examines issues of crystallization of various liquids. Studied the crystallization processes of simple substances and complex solutions. Study questions equilibrium and nonequilibrium crystallization. Determine the conditions under which one and the same substance crystallizes in the form of different crystalline forms: regular crystals, skeletal crystals (dendrites) and spherulites. The application of crystallization bioliquids for the diagnosis of various diseases.

---

Содержание:

## **Глава 1. Кристаллографические методы исследования биожидкостей. 7**

- 1.1 Терминология. 7
- 1.2 Совместное применение различных методов кристаллизации. 9
- 1.3 Различные методы кристаллизации. 10
- 1.4 Особенности процесса кристаллизации сложных растворов. 11
- 1.5 Зависимость процесса кристаллизации от подложки. 15

## **Глава 2. Тезиографический метод кристаллизации биожидкостей. 16**

- 2.1 Возможные варианты тезиографического метода. 16
- 2.2 Тезиография в закрытой капле. 18
- 2.3 Кристаллизация в тонком слое. 19
- 2.4 Кристаллообразующие вещества. 25
- 2.5 История метода чувствительной кристаллизации. 36
  - 2.5.1 Rudolf Steiner и Ehrenfried Pfeiffer.
  - 2.5.2 Проект Дания-Германия-Нидерланды.
  - 2.5.3 Работы по методу чувствительной кристаллизации в разных странах.
  - 2.5.4 Работы по чувствительной кристаллизации в России.
- 2.6 Специальные программы для обработки кристаллограмм. 69
- 2.7 Зарубежные разработки программ для обработки кристаллограмм. 72
- 2.8 Количественные методы оценки кристаллограмм. 73

## **Глава 3. Неравновесная кристаллизация. 74**

- 3.1 Кристаллизация сложных растворов. 74
- 3.2 Влияние среды на процесс кристаллизации. 78
- 3.3 Двумерные кристаллы. 83
- 3.4 Игольчатые кристаллы. 84
- 3.5 Скелетные кристаллы. 85
- 3.6 Дендритные кристаллы. 87
- 3.7 Сферолиты. 89
- 3.8 Кристаллизация хлористого аммония. 90
- 3.9 Дендриты диоксида марганца. 93

## **Глава 4. Кристаллизация соли, хлорид натрия, NaCl. 94**

4.0 Кристаллизация соли. 94

4.1 Кристаллизация соли при различных условиях. 95

4.1.1 Зависимость формы кристаллов соли от растворителя.

4.1.2 Зависимость формы кристаллов соли от кислотности среды.

4.1.3 Зависимость формы кристаллов соли от температуры.

4.1.4 Зависимость формы кристаллов соли от концентрации (степени пересыщения).

4.1.5 Зависимость формы кристаллов соли от вязкости среды.

4.1.6 Зависимость формы кристаллов соли от наличия примесей.

4.1.7 Зависимость формы кристаллов соли от скорости кристаллизации.

4.1.8 Зависимость формы кристаллов соли от условий кристаллизации.

4.2 Кристаллизация соли методом открытой капли. 100

4.3 Кристаллизация соли в вязкой среде. 104

4.3.1 Кристаллизация соли в вязкой среде методом открытой капли.

4.3.2 Кристаллизация соли в вязкой среде методом закрытой капли.

4.3.3 Моделирование кристаллизации соли (рост дендрита) в вязкой среде.

4.4 Кристаллизация соли в сложных растворах. 111

4.4.1 Хлорид натрия + белок-метод открытой капли.

4.4.2 Хлорид натрия + белок-метод закрытой капли.

4.4.3 Хлорид натрия + мочевины.

4.4.3.1 Кристаллизация в объеме.

4.4.3.2 Кристаллизация методом открытой капли.

4.4.3.3 Кристаллизация методом закрытой капли.

4.4.4 Хлорид натрия + глюкоза.

4.4.4.1 Кристаллизация раствора соли с глюкозой в объеме.

4.4.4.2 Кристаллизация раствора соли с глюкозой методом открытой капли.

4.4.4.3 Кристаллизация раствора соли с глюкозой методом закрытой капли.

## **Глава 5. Кристаллизация тестовых растворов. 133**

5.1 Введение. 133

5.2 Мочевина. 136

5.2.1 Мочевина + альбумин.

5.3 Белки. 139

5.4 Липиды. 152

5.5 Углеводы. 155

5.6 Кристаллизация напитков. 166

5.7 Кристаллизация пива. 173

## **Глава 6. Различные процессы кристаллизации.**

6.1 Кристаллизация в тканях. 177

6.2 Камни. 178

6.3 Образование дендритов. 179

**Заключение. 206**

---

## Contents:

### Chapter 1. Crystallographic research methods bioliquids.

- 1.1 Terminology.
- 1.2 The combined use of different methods of crystallization.
- 1.3 Different methods of crystallization.
- 1.4 Features of the crystallization process of complex solutions.

### Chapter 2. Teziografichesky crystallization method bioliquids.

- 2.1 Possible teziograficheskogo method.
- 2.2 Teziografiya in a closed drop.
- 2.3 Crystallization in a thin layer.
- 2.4 crystal-forming substances.
- 2.5 History of sensitive crystallization method.
  - 2.5.1 Early work on crystallization.
  - 2.5.2 Rudolf Steiner and Ehrenfried Pfeiffer
  - 2.5.3 Project Denmark-Germany-Netherlands.
  - 2.5.4 Work on sensitive crystallization method in different countries.
  - 2.5.5 Work on sensitive crystallization in Russia.
- 2.6 Special programs for processing crystallogram.
- 2.7 Foreign develop programs for processing crystallogram.
- 2.8 Quantitative assessment methods crystallogram.

### Chapter 3. Nonequilibrium crystallization.

- 3.1 Crystallization of complex solutions.
- 3.2 Influence of environment on the crystallization process.
- 3.3 Two-dimensional crystals.
- 3.4 Needles.
- 3.5 Skeletal crystals.
- 3.6 Dendritic crystals.
- 3.7 spherulites.
- 3.8 Crystallization of ammonium chloride.
- 3.9 dendrites of manganese dioxide.

### Chapter 4. Crystallization of salt-sodium chloride-NaCl.

- 4.1 Crystallization of salts under various conditions.
  - 4.1.1 The dependence of the form of salt crystals from the solvent.
  - 4.1.2 Dependence of the shape of salt crystals on the acidity.
  - 4.1.3 The dependence of the form of salt crystals on the temperature.
  - 4.1.4 Dependence of the shape of salt crystals on the concentration ( supersaturation ).
  - 4.1.5 Dependence of the shape of salt crystals on the viscosity of the medium.
  - 4.1.6 Dependence of the shape of salt crystals on the presence of impurities.
  - 4.1.7 The dependence of the form of salt crystals on the crystallization rate.
  - 4.1.8 Dependence of the shape of salt crystals on the crystallization conditions.
- 4.2 Crystallization of salt by open drop.
- 4.3 Crystallization of salt in a viscous medium.
  - 4.3.1 Crystallization of salt in a viscous medium by open drop.
  - 4.3.2 Crystallization of salt in a viscous medium enclosed by drop.
  - 4.3.3 Modeling of salt crystallization ( dendrite growth ) in a viscous medium.

- 4.4 Crystallization of the complex salt solutions.
  - 4.4.1 Sodium chloride + protein-open drop method.
  - 4.4.2 Sodium chloride + protein-closed drop method.
  - 4.4.3 Sodium chloride + urea.
    - 4.4.3.1 Crystallization volume.
    - 4.4.3.2 Crystallization by open drop.
    - 4.4.3.3 Crystallization closed by drop.
  - 4.4.4 Sodium chloride + glucose.
    - 4.4.4.1 Crystallization of the salt solution with glucose in volume.
    - 4.4.4.2 Crystallization of the salt solution with a glucose drop through open.
    - 4.4.4.3 Crystallization of the salt solution with glucose by closed drops.

## Chapter 5. Crystallization test solutions.

- 5.1 Introduction.
- 5.2 Urea.
  - 5.2.1 Urea + albumin.
- 5.3 Proteins.
- 5.4 Lipids.
- 5.5 Carbohydrates.
- 5.6 Crystallization beverages.
- 5.7 Crystallization of beer.
- 5.8 Movement boundary for vaporization of liquid droplets.

# Глава 1. Кристаллографические методы исследования биожидкостей.

## 1.1 Терминология.

Кристаллографические методы состоят в изучении структуры и формы кристаллов, образующихся при кристаллизации биожидкостей. Существуют различные методы кристаллизации.

В зависимости от того, кристаллизация какого вещества изучается:

**К**-кристаллизация самой биожидкости без добавления реагентов,

**Т**-кристаллизация кристаллообразующего вещества, которое добавлено в биожидкость.

В зависимости от способа кристаллизации:

**О-Открытая капля** (угловая дегидратация, дегидратация на открытой поверхности, кристаллизация в открытой ячейке). Одной из разновидностей метода открытой капли является вакуумная дегидратация.

**З-Закрытая капля** (краевая дегидратация, дегидратация на закрытой поверхности, кристаллизация в закрытой ячейке) дегидратация под покровным стеклом (оптическая ячейка, сэндвич-ячейка).

Таблица 1-1. Различные варианты кристаллизации капли биожидкости:

	Открытая капля	Закрытая капля
Кристаллизация (Дегидратация)	КО-Книга 2	КЗ-Книга 2
Тезиография	ТО-Книга 3	ТЗ

Разными авторами методы кристаллизации назывались различными терминами:

-----

### **КО-кристаллизация исследуемого вещества (дегидратация).**

- метод выветренных налетов, метод кристаллических налетов (Ловиц Т.Е. 1794),
  - метод открытой капли (Рапис Е. 1976),
  - метод клиновидной дегидратации (Шабалин В.Н. Шатохина С.Н. 1992),
  - метод профильной дегидратации (Шабалин В.Н. Шатохина С.Н. 1999),
  - метод дегидратации биожидкостей,
  - метод динамической дегидратации,
  - свободный кристаллогенез (Мартусевич А.К. 2007),
  - плазмограмма (Кутушов М.В. 2005),
  - метод кристаллизация из раствора (метод испарения растворителя) (изотермическая кристаллизация), кристаллограмма,
  - метод микрокристаллоскопического анализа, микрокристаллоскопия,
  - микрокристаллография, микрокристаллограмма,
  - арборизация-кристаллизация нативных биологических жидкостей,
  - ксерогелеграфия (Савина Л.В. 1987).
- 

### **КЗ-кристаллизация вещества между двумя стеклами.**

- метод закрытой капли (Савина Л.В. 1992)
  - метод краевой дегидратации (Шабалин В.Н. Шатохина С.Н. 1992 г.),
  - кристаллизация в оптической ячейке (Габинский Я.Л. 1994),
  - кристаллизация в аналитической ячейке.
-

## **ТО-кристаллизация вещества с добавленным реактивом (тезиография).**

- метод микрохимического анализа (Ловиц Т.Е. 1794 г.),
  - чувствительная кристаллизация (sensitive crystallization processes) (Pfeiffer, 1935 г.),
  - Die Kristallanalyse nach Hagalis (auch Kristallbildanalyse oder spagyrisches Kristallisat)-по немецки
  - Cristallisation sensible-по французски,
  - биокристаллизация (biocrystallization) (Pfeiffer, 1935 г.),
  - кристаллизация хлорида меди (copper chloride crystallization) (Kupferchloridkristallisation),
  - тезиография (Кузьмин М.П. 1969 г.), тезиограмма,
  - инициированный кристаллогенез (Мартусевич А.К. 2007 г.).
  - HCA (Herbal Crystallization Analysis),
  - SCA (Saliva Crystallization Analysis).
- 

## **ТЗ-тезиография методом закрытой капли.**

Данный метод использовался в Лаборатории чувствительной кристаллизации в городе Дорнах (Швейцария).

---

Существуют принципиальные различия в исследовании капли сыворотки крови различными методами.

1-Метод открытой капли. При применение метода открытой капли происходит относительно быстрое испарение воды и загустение капли. В этом случае различные компоненты сыворотки крови не успевают кристаллизоваться. Вся сыворотка затвердевает. Однако метод открытой капли позволяет оценивать состояние белков, так как в структуре высохшей капли проявляется структура альбуминов и глобулинов. Сохранность препаратов, полученных методом открытой капли не очень хорошая. Со временем сыворотка отслаивает от стекла и препарат разрушается.

2-Метод закрытой капли. При применении метода закрытой капли процесс испарения воды происходит очень медленно. Долгое время капля сохраняет жидкое состояние. Затвердевает только узкая полоска сыворотки вдоль края. Вся остальная сыворотка остается в все время в виде геля. Это приводит к тому, что различные компоненты сыворотки крови успевают кристаллизоваться. Таким образом, метод закрытой капли позволяет оценивать компонентный состав сыворотки крови, особенно наличие в количестве тех компонент, которые легко выкристаллизовываются (минеральные соли, мочевины), или образуют жидкие кристаллы (липиды). Сохранность препаратов, полученных методом закрытой капли, очень высокая, Так как препарат защищен покровным стеклом.

3-Метод тезиографии. При применении метода тезиографии можно оценить состояние белков по степени их взаимодействия с кристаллообразующим веществом. При нарушении состояния белков нарушается их взаимодействие с кристаллообразующим веществом, что приводит к нарушению структуры кристаллов.

Разумеется, что у каждого метода имеются свои преимущества и недостатки. Метод открытой капли лучше выявляет нарушения в структуре белков. Метод закрытой капли лучше выявляет нарушения в структуре липидов. Поэтому для диагностики целесообразно пользоваться не одним каким-то методом, а проводить комплексную диагностику разными методами параллельно.

---

## **1.2 Совместное применение различных методов кристаллизации.**

### **Совместное применения метода закрытой капли и метода открытой капли:**

1992-Пермь, ПГМА

Савина Лидия Васильевна. Кристаллографические структуры сыворотки крови в клинике внутренних болезней. Диссертация доктора медицинских наук. Пермь. 1992. Исследование кристаллизации сыворотки крови методом открытой и закрытой капли.

1995-Москва, НИИ Геронтологии

Шатохина Светлана Николаевна. Диагностическое значение кристаллических структур биологических жидкостей в клинике внутренних болезней. Диссертация доктора медицинских наук. Москва. 1995.

2007-Санкт-Петербург, НИИ ЛОР

Азнаурян Ашот Михайлович. Современные методы диагностики холестеатомы среднего уха. Диссертация кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2007. 169с. Исследовалась кристаллизация слюны методом открытой и закрытой капли.

2011-Ульяновск, УГУ

Трубникова Л.И. Вознесенская Н.В. Тихонова Н.Ю. Албутова М.Л. Информативность морфологии сыворотки крови для диагностики гиперпластических процессов в женских репродуктивных органах. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. №4. с.77-81.+ Исследовали сыворотку крови совместно методом открытой и закрытой капли.

2012-Москва, НИИ Геронтологии

Шатохина С.Н. Захарова Н.М. Мишуровская Т.С. Цодиков Г.В. Шабалин В.Н. Способ оценки эффективности лечения язвенного колита. Патент 2447440. 2012.+ Описывается способ оценки эффективности лечения язвенного колита, включающий исследование проб сыворотки крови до лечения и в процессе лечения, где одновременно проводят микроскопическое исследование двух проб сыворотки крови, которые в виде капель наносят на поверхность предметного стекла, одну из них высушивают для получения фации, а другую накрывают покровным стеклом и дегидратируют при температуре 24-25°C, и при повторном исследовании через 7 дней от начала лечения при появлении в фации частично упорядоченных радиальных трещин, а в составе текстур второй пробы параллельных линий оценивают лечение как эффективное.

-----

### **Совместное применения метода открытой капли и метода тезиографии.**

2011-Нижний Новгород, ННИИТО

Мартусевич А.К. Жданова О.Б. Написанова Л.А. Успенский А.В. Бережко В.К. Способ прижизненной диагностики трихинеллеза свиней. Патент 2423700. 2011. Способ включает микроскопирование образцов сыворотки крови. Полученную совокупность значений сопоставляют с тезиокристаллоскопическим паттерном. При этом используют одновременно данные кристаллоскопии и тезиографии с применением количественных показателей по 9 параметрам, не менее 6 из которых отдельно для кристаллоскопии и тезиографии должны находиться в диапазоне установленных нормативов.

Кристаллоскопия-индекс структурности 0-0,5, кристаллизуемость-0-0,5, тип взаимодействия кристаллов и аморфных тел-налипание, степень деструкции фации 2-2,5, равномерность распределения элементов-1,5-2, выраженность ячеистости 2,5-3, выраженность зон фации 1-1,5, четкость краевой зоны 4-4,5, выраженность текстуры фации 0,5-1;

Тезиография-основной тезиографический коэффициент 0,538+0,067, коэффициент поясности 1,411+0,052, степень деструкции фации 2,5-3, кристалличность 0-0,5, равномерность распределения элементов 1,5-2, выраженность ячеистости 3-3,5, выраженность зон фации 0,5-1,

четкость краевой зоны 4-4,5, выраженность текстуры фации 1-1,5. При совпадении с паттерном не менее 6 показателей кристаллоскопии и не менее 6 показателей тезиографии констатируют наличие трихинеллеза.

---

### **Совместное применения метода закрытой капли и метода тезиографии.**

1998-Москва, МОНИКИ

Плаксина Г.В. Римарчук Г.В. Щеплягина Л.А. Масликова Г.В. Щербакова М.Ю. Способ определения патологии желудочно-кишечного тракта ребенка, подвергшегося влиянию малых доз радиации. Патент 2109281. 1998. Слюна собирается микрометодом и помещается на стеклянную подложку. Одна проба слюны остается открытой для исследования твердых кристаллов с NaCl, другая закрывается покровным стеклом для исследования жидких (анизотропных) кристаллов.

---

### **1.3 Различные методы кристаллизации.**

А-Кристаллизация капли раствора на плоской подложке.

Б-Кристаллизация в тонкой пленке. Капля раствора наносится на плоскую поверхность и размазывается.

В-Кристаллизация в тонком слое. Кристаллизация раствора производится в чашке Петри.

Г-Кристаллизация в мономолекулярном слое.

Д-Кристаллизация в лунке. Капля раствора помещается в специальное предметное стекло с лункой.

Е-Кристаллизация на наклонной плоскости.

Метод микрокристаллоскопического анализа или микрокристаллоскопия-это метод качественного анализа. Микрокристаллоскопический анализ основан на идентификации веществ по форме, величине и окраске их кристаллов. В большинстве случаев для идентификации химических соединений с помощью микрокристаллоскопического метода определяют форму или окраску не самих исследуемых веществ, а кристаллических продуктов, которые образуются при взаимодействии этих соединений с соответствующими реактивами. Микрокристаллический анализ является одним из методов микрохимического анализа. Микрокристаллоскопический метод анализа имеет ряд достоинств. Для анализа с помощью этого метода требуются малые количества исследуемых веществ. Микрокристаллоскопические реакции выполняют на предметных стеклах, на которые наносят растворы исследуемых веществ, добавляют к ним растворы соответствующих реактивов, а затем под микроскопом наблюдают форму и окраску образовавшихся кристаллов. В микрокристаллоскопическом анализе концентрация вещества может изменяться при испарении капли жидкости, нанесенной на предметное стекло. Причем по краям капли жидкость испаряется быстрее, чем в центре. Поэтому и рост кристаллов начинается не с центра, а с периферии капли.

Биокристалломика-биологическая наука, изучающая структуру, свойства и функциональное значение биогенных кристаллов (Мартусевич А.К.).

Методы кристаллизации из раствора:

1-создание пересыщенных растворов за счет зависимости растворимости от температуры-охлаждение горячих растворов (изогидрическая кристаллизация),

2-охлаждение раствора до температуры ниже 0 градусов-вымораживание,

3-создание пересыщенных растворов за счет удаления растворителя-выпаривание (изотермическая кристаллизация), вакуумная сушка, лиофилизация,

4-добавление веществ, уменьшающих растворимость-высаливание,

5-выпадение нерастворимых кристаллов, образующихся в результате химической реакции.

Можно выделить следующие направления исследований на стыке медицины и кристаллографии:

- изучение структуры высушенной капли биожидкостей для ранней диагностики различных заболеваний, диагностические маркеры-медики,
  - изучение процессов, происходящих при дегидратации капли-физики,
  - кристаллизация для изучения состава вещества, микрорисаллоскопия-химики,
  - кристаллические и жидкокристаллические структуры в живых организмах-биологи,
  - биоминерализация-биохимики.
- 

#### **1.4 Особенности процесса кристаллизации сложных растворов.**

-Кристаллизация в тонкой пленке. Кристаллизация происходит в тонкой пленке толщиной порядка 0,05 мм. В этом случае происходит не трехмерная кристаллизация, как обычно, а двумерная кристаллизация. В случае двумерной кристаллизации действуют совершенно другие законы, отличные от случая трехмерной кристаллизации.

-Кристаллизация в капле жидкости на предметном стекле, метод открытой капли.

-Чем больше в веществе содержится маслянистых компонент, тем дольше происходит процесс кристаллизации (затвержевания, испарения воды).

-Чем больше в веществе белков (веществ, объем которых уменьшается при испарении воды), тем больше растрескивание высохшей капли.

-Кристаллизация в геле. При испарении воды образуется густой гель альбумина, и дальнейшая кристаллизация компонент происходит в вязкой среде, геле. Отличительная особенность кристаллизации в геле-малая скорость диффузии вещества. Если исходная концентрация вещества маленькая, то не происходит кристаллизации. Кристаллизация начинается, если концентрация вещества превышает некоторое пороговое значение. Однако, это имеет место только в том случае, когда вещество распределено по сыворотке равномерно. На самом деле имеет место неоднородность в распределении концентрации. И кристаллизация может начаться в тех областях, где локальная концентрация выше критической.

-Сокристаллизация (соосаждение)-совместная кристаллизация различных веществ.

-Фазовый переход золь-гель. Потеря гидратной оболочки. Исходное состояние капли-жидкое. Капля представляет собой коллоидный раствор высокомолекулярных молекул белков-золь. При испарении воды происходит переход капли из жидкого состояния в гелеобразное. Из капли испаряется вода, так как это самые легкие молекулы в растворе, и они обладают достаточной энергией, чтобы покинуть раствор. В первую очередь испаряется свободная вода. Расстояние между молекулами белка уменьшается. Вязкость увеличивается.

В растворах белков структурирование может происходить за счет гидрофобного взаимодействия между неполярными участками цепей, а гидратированные участки цепей, наоборот защищают белковые молекулы от их полного слипания.

-Денатурация. При дегидратации глобулярные белки, имеющие форму глобулы (шара) могут денатурировать и переходить в расправленную форму. Внешние проявления денатурации сводятся к потере растворимости, повышению вязкости белковых растворов.

-Изменение рН сыворотки при дегидратации.

При дегидратации сыворотки крови рН изменяется.

-Фазовый переход гель-ксерогель. При дальнейшем испарении воды начинает испаряться связанная вода из гидратных оболочек молекул белка. Молекулы слипаются.

Происходит затвердевание геля, образуется ксерогель-твердое тонкопористое вещество с упорядоченной структурой пор.

-Студни. Одна из разновидностей студней имеет отчетливо выраженное двухфазное состояние. Они возникают в результате распада однофазных растворов полимеров на две фазы, первая из которых, содержащая большое кол-во полимера, образует преим. непрерывный каркас, а вторая фаза с очень низкой концентрацией полимера включена в этот каркас в виде дисперсии. Эти студни часто образуются из растворов белков. При этом фазовый распад связан с изменением активности растворителя вследствие введения "нерастворителя" или резкого изменения температуры.

-Синерезис (syneresis). Синерезис-явление самопроизвольного уменьшения объема геля с выделением наружу дисперсионной среды, содержащейся в петлях геля; синерезису способствуют все факторы, вызывающие коагуляцию, например, увеличение концентрации электролита. При синерезисе из студня, образованного белком, происходит расслоение. При установлении новых условий состояния студня, избыток жидкости отделяется вначале в виде микрокапель в массе студня, а затем в виде непрерывной жидкой фазы. Для высаливания альбумина необходима концентрация NaCl-5,42 моль/л.

-Высаливание. Высаливание (преципитация)-осаждение высокомолекулярных соединений из растворов при добавлении солей. Высаливание происходит из-за потери макромолекулами гидратной оболочки. При добавлении ионов происходит борьба за молекулы воды между ионами и макромолекулами. Ионы побеждают, отбирают воду у макромолекул. Макромолекулы теряют гидратную оболочку, слипаются и выпадают в осадок.

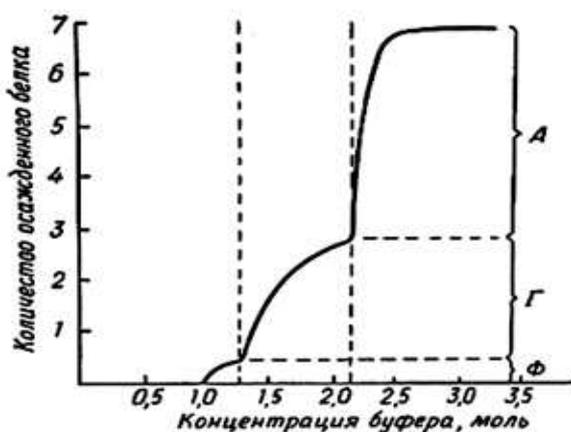


Рис. 1-4-1. Диаграмма высаливания белков.

При малых концентрациях соли осаждаются фибриноген (Ф-концентрация 1,0 моль), потом глобулины (Г-концентрация 1,3 моль), потом-альбумины (А-концентрация 2,0 моль).

-Коацервация (coacervate). Коацервация-это процесс самопроизвольного объединения водных оболочек нескольких частиц, без слияния самих частиц. Коацерваты образуются в концентрированных растворах белков и нуклеиновых кислот. Коацервация коллоидного раствора (жидкого студня) происходит, когда мицеллы, частично потеряв водную оболочку, сближаются между собой и образуют общую среду коллоидного раствора (студня). В дальнейшем в такой общей оболочке может происходить постепенное обезвоживание, сближение частиц, их слипание и выпадение в осадок. Причем свойства коацерватной капли (мицелл, объединенных одной общей водной оболочкой) таковы, что она имеет большую вязкостью, чем породивший ее коллоидный раствор (студень). Вязкость способствует поглощению и удержанию в этой капле самых различных веществ: красителей, солей, продуктов обмена.

В результате высаливания обычно возникают образования, похожие на коагуляты-волокна, хлопья, творожистые осадки. Однако в некоторых случаях высаливание приводит к образованию капелек второй жидкой фазы-структурированной жидкости, приближающейся по свойствам к студню. Это явление носит название коацервации. Оно характерно для ряда белков. Концентрация ВМС в коацерватных каплях увеличивается, в остальном растворе уменьшается, по сравнению с исходной концентрацией.

Самопроизвольное разделение гомогенного раствора на две фазы в этом процессе представляется, на первый взгляд, неожиданным, поскольку в нем возникают концентрационные градиенты, а также фазовые границы, обладающие избыточной энергией. Статистическая трактовка, предложенная Онзагером, вскрывает энтропийный характер коацервации. Вытянутые макромолекулы в растворе перекрываются сферами действия, в результате чего уменьшается свобода броуновского движения. Выделение части макромолекул в другую, более концентрированную фазу, значительно увеличивает свободу вращательного движения всех макромолекул, оставшихся в дисперсионной среде (мало изменяя ее для макромолекул коацервата), а следовательно и энтропию системы.

Коацерваты способны адсорбировать различные вещества. Из раствора в них поступают химические соединения, которые преобразуются в результате реакций, проходящих в коацерватных каплях.

-Коагуляция (coagulation). Коагуляция-объединение частиц дисперсной фазы в агрегаты вследствие сцепления (адгезии) частиц. При высоком содержании частиц дисперсной фазы коагуляция может приводить к отверждению всего объема системы вследствие образования пространственной сетки коагуляционной структуры, происходит структурообразование. Коагуляция-объединение мелких частиц дисперсных систем в более крупные под влиянием сил сцепления с образованием коагуляционных структур. Коагуляция это физико-химический процесс слипания коллоидных частиц. Коагуляция ведёт к выпадению из коллоидного раствора хлопьевидного осадка или к застудневанию. Коагуляция-естественный, самопроизвольный процесс расщепления коллоидного раствора на твёрдую фазу и дисперсионную среду. Таким образом дисперсная система стремится достигнуть состояния минимальной энергии.

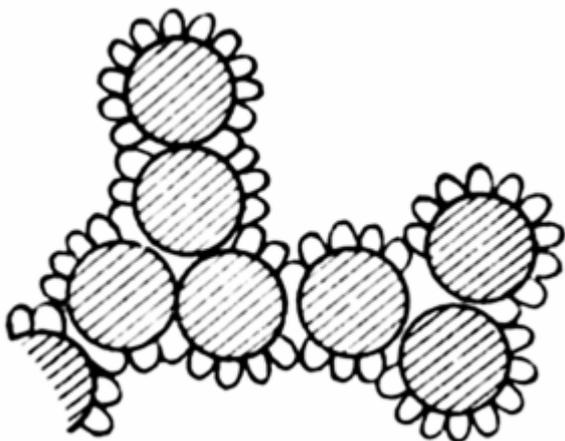


Рис. 1-4-2. Слипание частиц.

Слияние гидратных оболочек при слипании коллоидных частиц.

Высаливание, синерезис, коацервация и коагуляция представляют собой различные стороны одного и того же процесса-слипание крупных молекул белков при испарении воды и повышении концентрации белков. При испарении воды в среде постоянно повышается количество связей между коллоидными частицами, происходит загустение, образование густого геля (студня).

### Этапы кристаллизации:

- 1-Изолированные коллоидные частицы в воде.
  - 2-Испарение несвязанной воды, которая находится между коллоидными частицами. При испарении воды происходит постепенное сближение коллоидных частиц до некоторого минимального расстояния.
  - 3-При дальнейшем испарении воды у некоторых частиц частично нарушаются гидратные оболочки. Некоторые частицы начали слипаться. Начинают образовываться макрочастицы. Происходит коацервация частиц, гидратные оболочки частиц объединяются.
  - 4-Образуются большие группы слипшихся частиц. Если частицы тяжелые, то они выпадают в осадок. Если плотность частиц аналогична плотности воды, то слипшиеся частицы продолжают плавать в воде.
  - 5-Группы частиц слипаются, и образуется отдельная фаза из слипшихся частиц.
  - 6-Объем фазы увеличивается.
  - 7-Все частицы слиплись в одну фазу.
  - 8-Затвердение фазы из-за испарения оставшейся воды.
- Агглютинация-склеивание частиц растворенной фазы.
  - Флотация. Флотация-разделение мелких твердых частиц и выделение капель дисперсной фазы из эмульсий. Основана на различном смачиваемости частиц (капель) жидкостью (преимущественно водой) и на их избирательном прилипанию к поверхности раздела жидкость-газ. Слипание пузырьков воздуха происходит только с гидрофобными частицами (не смачиваемыми водой) или частицами, имеющими гидрофобные участки поверхности. Элементарный акт флотации заключается в следующем: при сближении пузырька воздуха с твердой гидрофобной частицей разделяющая их прослойка воды при некотором критической толщине прорывается и происходит слипание пузырька с частицей.

-Перколяция. Перколяция-образование пространственных связей путем объединения единичных связей. Эта модель описывает процесс гелеобразования.

-Образование кристаллогидратов. Кристаллогидраты-кристаллы, включающие молекулы воды. Многие соли, а также кислоты и основания выпадают из водных растворов в виде кристаллогидратов. Кристаллизационная вода обычно может быть удалена нагреванием, при этом разложение кристаллогидратов часто идет ступенчато.

-Образование коллоидных кристаллов. Происходит кристаллизация коллоидных частиц аналогично кристаллизации атомов. Коллоидная кристаллизация происходит в результате процесса самосборки коллоидных частиц. Бывает объемная коллоидная кристаллизация (3D) и двумерная (2D) кристаллизация в пленках.

-Образование клатратов (clathrate compound). Клатраты-соединения включения, образованы включением молекул вещества («гостя») в полости кристаллической решетки, образованной молекулами другого типа («хозяевами») (решетчатые клатраты). При загустевании белка образуется трехмерная сеть, в ячейках которой располагаются более мелкие молекулы, находящиеся в сыворотке.

-Супрамолекулярная (надмолекулярная) химия (Supramolecular chemistry)-междисциплинарная область науки, включающая химические, физические и биологические аспекты рассмотрения более сложных, чем молекулы, химических систем, связанных в единое целое посредством межмолекулярных (нековалентных) взаимодействий. Объекты супрамолекулярной химии-супрамолекулярные ансамбли, строящиеся самопроизвольно из комплементарных, т.е. имеющих геометрическое и химическое соответствие фрагментов, подобно самопроизвольной сборке сложнейших пространственных структур в живой клетке. Впервые термин «супрамолекулярная химия» был введен в 1978 г. лауреатом Нобелевской премии Жаном-Мари Леном и определен как «химия, описывающая сложные образования, которые являются результатом ассоциации двух (или более) химических частиц, связанных вместе межмолекулярными силами».

Необходимо отметить, что при испарении всей воды не будет достигаться 100% концентрации веществ. Например, исходная концентрация соли NaCl в сыворотке составляла 0,9%. При испарении воды (которой 90%) концентрация повысится в 10 раз и станет равной 9%, но не 100%. Правда это будет уже не раствор соли в воде, а раствор соли в геле альбумина.

Если под покровное стекло капнуть воды, то вода заполняет почти все пространство под покровным стеклом. Остаются не смоченными только два типа областей: пузырьки воздуха (центральный и краевые), и области липидов на границе воздух-сыворотка.

---

### 1.5 Зависимость процесса кристаллизации от подложки.

Процесс кристаллизации жидкости на поверхности существенным образом зависит от свойств подложки, от ее смачиваемости.

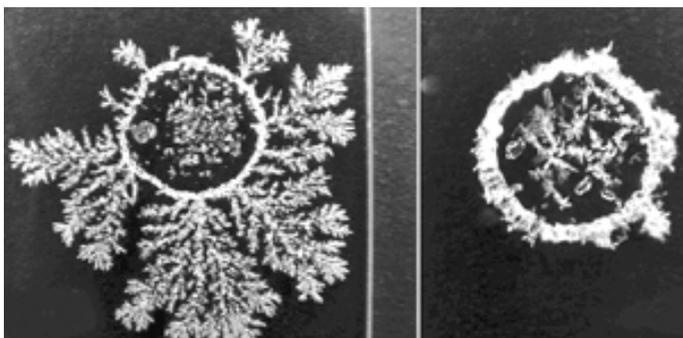


Рис. 1-5-1. Кристаллизация капли на гидрофильной (смачиваемой) и гидрофобной (несмачиваемой) поверхности.

---

## **Глава 2. Тезиографический метод кристаллизации биожидкостей.**

Тезиографический метод исследования биожидкостей (метод кристаллических налетов) основан на изучении кристаллизации не самой биожидкости, а специального кристаллизующегося вещества. Суть метода состоит в том, что если в раствор кристаллизующегося вещества добавить другое вещество, биожидкость, то происходит изменения в процессе образования кристаллов. Изучается изменение формы кристаллов кристаллообразующего вещества при добавлении к нему биологических жидкостей. Наиболее чувствительным кристаллообразующим веществом, реагирующим на присутствие биожидкости, оказался хлорид меди ( $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ). Иногда в качестве кристаллообразующего вещества используют  $\text{NaCl}$ . В случае, если используется  $\text{NaCl}$ , то результирующая картина принципиально не отличается от картины получаемой в результате применения метода открытой капли. Только увеличивается центральная зона с солями.

Получается, что обычный метод кристаллизации сыворотки без добавления кристаллообразующих веществ является частным случаем тезиографического метода (когда добавляется 0 грамм кристаллообразующего вещества). Чувствительность тезиографического метода зависит от количества кристаллообразующего вещества. Если его слишком мало, оно не проявляется. Если его слишком много, оно забивает все структуры. Для каждого типа среды (биожидкости) существует свое оптимальное количество кристаллообразующего вещества.

---

### **2.1 Возможные варианты тезиографического метода.**

#### **2.1.1 Кристаллизация на сухом веществе.**

При стандартной тезиографии кристаллообразующее вещество предварительно растворяют в исследуемом веществе, а затем проводят кристаллизацию полученного раствора. Модификация метода состоит в том, что на стекле предварительно наносят пленку исследуемого вещества, и высушивают. Затем, на сухую пленку исследуемого вещества наносят кристаллообразующее вещество и регистрируют результат его кристаллизации.

Определение характера кристаллизации секрета предстательной железы является одним из методов оценки эндокринной функции яичек. Методика по И. И. Ильину, Ю. Н. Ковалеву (1971) заключается в следующем. Каплю секрета предстательной железы наносят на тщательно обезжиренное стекло и высушивают при комнатной температуре, затем добавляют каплю изотонического раствора натрия хлорида и высушивают при комнатной температуре повторно, микроскопируют при малом и большом увеличении.

Этот метод применялся в работе (Россихин В.В, Романюк А.Ю. Куратова Н.В. Наумко А.П. Сухомлин С.А. Кристаллизация секрета предстательной железы-один из тестов оценки гормонального статуса. 2009.)

На тщательно обезжиренное стекло одной и той же пипеткой наносят 3 одинаковые капли секрета простаты. После высушивания при комнатной температуре той же пипеткой добавляют капли физиологического раствора поваренной соли в соотношении 2:2, 1:1, 1:2. После повторного высушивания при комнатной температуре препарат исследуют под микроскопом при малом и большом увеличении. Степень нарушения кристаллизации секрета оценивали по А. Н. Демченко (1966); I степень соответствовала умеренному нарушению кристаллизации, II-заметному, III-выраженному нарушению, буквой N обозначали нормальную картину.

---

### **2.1.2 Комплексная тезиография-проведение кристаллизации параллельно с различными кристаллообразующими веществами.**

Сазонов А.М. Мороз Л.А. Каликштейн Д.Б.

Кристаллографический метод исследования в медицине Советская медицина. 1985. № 6. 27-33. В качестве кристаллообразующего вещества использовались  $\text{CuCl}_2$  и  $\text{NaCl}$ . В этой работе впервые описано применение  $\text{NaCl}$  в качестве кристаллообразующего вещества.

2007-Киров-ВГСХА

Жданова Ольга Борисовна

Паразитозы плотоядных (патогенез, иммуноморфология и диагностика). Диссертация доктора биологических наук. Москва. 2007.

В качестве кристаллообразующих веществ использовались:

-0,9% раствор хлорида натрия (изотонические условия, введение ионов, содержащихся в самой биосистеме),

-10% раствор хлорида натрия (создание гипертонической среды при сохранении ионного состава),

-4% раствор хлорида калия (изменение катиона),

-0,25% раствор новокаина и адреналина (химически инертное вещество в физиологической концентрации),

-0,1% раствор нитрата натрия.

---

### **2.1.3 Количественная тезиография.**

Количественная тезиография-это проведение кристаллизации параллельно с различными концентрациями одного кристаллообразующего вещества. Данный метод позволяет получить дополнительный информационный параметр об устойчивости биожидкости. При какой концентрации кристаллообразующего вещества происходит изменение структуры кристаллов. Данный метод использовался в работе (Россихин В.В, Романюк А.Ю. Куратова Н.В. Наумко А.П. Сухомлин С.А. Кристаллизация секрета предстательной железы-один из тестов оценки гормонального статуса. 2009.). Кристаллообразующее вещество  $\text{NaCl}$  применялось в трех концентрациях.

---

### **2.1.4 Энергоинформационный перенос.**

2003-Нижний Новгород, НГМА

Воробьев А.В. Воробьев П.В. Воробьева В.А. Полоскина С.А. Способ определения состояния человека. Патент 2202945. 2003.+ Способ заключается в том, что сначала пациенту предлагают нарисовать рисунок несуществующего животного, который затем переносят на прозрачную пленку, размещают ее над емкостью с горячей дистиллированной водой, установленной во второй емкости с холодной водой, сверху на воду первой емкости через пленку направляют поток света в течение времени установления одинаковой температуры в обоих сосудах, затем совмещают часть дистиллированной воды из первого сосуда с горошиной сахара и выдерживают полученный раствор в изолированном объеме при постоянной температуре и постоянной влажности до полного высыхания, полученную массу добавляют в порцию раствора медного купороса и высушивают его, формируя первую кристаллограмму, кроме того, формируют кристаллограммы с нозодами Psorinum, Medorrinum, Luesinum путем высушивания аналогичных порций раствора медного купороса с крупинкой молочного сахара и гранулой соответствующего нозода, сравнивают рисунки первой кристаллограммы с рисунками кристаллограмм нозодов и оценивают состояние пациентов по совпадению участков рисунка первой кристаллограммы с участками рисунка кристаллограммы соответствующего нозода.

Воробьев А.В. Воробьева В.А. Нештакова Н.Л. Воробьева И.Г. Способ диагностики заболеваний рака крови. Патент 2250747. 2003.+ Кристаллизуется не сама биожидкость, а некоторый информационный носитель, на который переносится информация с биожидкости. Перенос информации с биологических жидкостей на "чистые" горошины молочного сахара осуществляется при помощи медицинского диагностического прибора "DETA-PROFESSIONAL", который предназначен для проведения диагностики по методу Р.Фолля, подбора лекарственных препаратов индивидуально каждому пациенту, проведения биорезонансной терапии, а также для информационного переноса свойств различных препаратов на носители (воду, спирт, гранулы молочного сахара). Затем гранулы молочного сахара с записанной на них информацией соединялись на предметном стекле с 0,1 мл кристаллообразующего 5%-ного водного раствора медного купороса. Предметные стекла с приготовленным раствором помещались в темное помещение при комнатной температуре на 24 часа. По истечении указанного времени, образованная картина кристаллов изучалась под микроскопом при увеличении в 3,5 раза. При наличии в рисунке участков со структурой "улитка" диагностируют у обследуемого наличие острого лимфобластного лейкоза.

---

## 2.2 Тезиография в закрытой капле.

1993-Москва, НИИ Туберкулеза.

Рогожина Н.А. Бабин М.М. с соавт. Определение активности туберкулеза легких поляризационной микроскопией жидких кристаллов //Пробл.туберкулеза. 1993, N5, с.50.

Рогожина Нина Александровна. Причины реактиваций туберкулеза легких после хирургических вмешательств, проведенных у впервые выявленных больных на ранних сроках лечения и меры их профилактики. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 1994. Критерием диагностики активности туберкулеза служит отношение количества жидких кристаллов (ЖК) типа сферолитов и дендритов в препарате сыворотки крови с раствором туберкулина в реополиглюкине к количеству жидких кристаллов этих же типов в препарате сыворотки крови с реополиглюкином. Способ доступен для широкого использования в клинической практике и не требует дорогостоящей аппаратуры и реактивов.

1997-Пермь, ПГМА

Савина Л.В. Туев А.В. Способ диагностики злокачественных новообразований. Патент 2097765. 1997. Сущность изобретения: исследуют сыворотку крови. 3 капли сыворотки крови наносят на предметное стекло, вводят в каждую каплю 0,05-0,1% раствора глютаминовой кислоты, накрывают покровными стеклами, сушат при температуре 35-38 градусов на протяжении 1-2 ч, выдерживают на открытом воздухе 1-2 ч, затем проводят кристаллоскопическое исследование в поляризованном свете и при наличии в препарате радиально-лучевых, или коротко-или длинноразветвленных дендритных кристаллов или их сочетаний диагностируют злокачественное новообразование.

1997-Екатеринбург, НИИ фтизиопульмонологии

1997-Науменко Е.С. Чуканов В.И. Гольдельман А.Г. Жовтяк Е.П. Берг Д.Е. Способ определения степени активности силикотуберкулеза. Патент 2079124. 1997. Сущность изобретения: исследуют методом поляризационной микроскопии жидкокристаллическую картину сыворотки крови, сравнивая две пробы с туберкулином и без него, определяя наличие характерных для силикотуберкулеза веерных, конфокально-полигональных текстур и жидкокристаллических линий. При их исчезновении в образце с туберкулином с полностью или частично диагностируется активный силикотуберкулез.

2000-Екатеринбург, УГМА

2000-Кузнецов Н.Н. Скопинов С.А. Вершинина Г.А. Аболина Т.Б. Кристаллоскопический способ диагностики эндогенной интоксикации у детей. Патент 2158923. 2000. В сыворотку крови добавлялся ингибитор протеаз (эпсилон-аминокапроновой кислоты-ЭАКК). Исследования проводились методом закрытой капли. Измерялась площадь образовавшихся дендритов ЭАКК. В зависимости от площади дендрита диагностировалась различная степень интоксикации.

2003-Груздев М.П. Каноненко Е.В. Сарапульцев П.А. Способ диагностики панкреатита. Патент 2202788. 2003. Желудочный сок исследуют методом тизиографии закрытой каплей. В качестве кристаллообразующего вещества используют 10% водный раствор гидрокарбоната натрия в качестве ускорителя кристаллизации.

2004-Москва, МОНИКИ

2004-Плаксина Г.В. Цуман В.Г. Машков А.Е. Пыхтеев Д.А. Способ определения степени воспалительного процесса в стенке стомированной кишки. Патент 2222810. 2004.+ Способ включает микроскопическое исследование содержимого кишки. Берут пробу химуса, разводят в соотношении 1:2 или 1:3 0,9% раствором NaCl, отстаивают 20-30 мин. Затем в полученной надосадочной жидкости определяют содержание белка, исследуют ее морфоструктуру кристаллооптическим методом и при обнаружении белка 0,8 г/л и выше и обилия в кристаллограмме конфокальных доменов шириной 3 мкм и более диагностируют выраженный воспалительный процесс, а при обнаружении белка менее 0,8 г/л и наличии конфокальных доменов диаметром менее 3 мкм диагностируют слабо выраженный воспалительный процесс. Способ обеспечивает большую информативность и точность.

2006-Плаксина Г.В. Морозова Н.Г. Галкина Л.А. Феклисова Л.В. Казакова С.П. Способ прогнозирования течения инфекционного мононуклеоза у детей. Патент 2279677. 2006. Для прогнозирования течения инфекционного мононуклеоза (ИМ) у детей отбирают пробу со слизистой ротоглотки, разводят ее в соотношении 1:1 физиологическим раствором, выдерживают в диагностической ячейке 20-24 часа. Затем микроскопируют в поляризованном свете и при выявлении разветвленных морфоструктур конфокальных доменов и анизотропных структур в виде нитей прогнозируют благоприятное течение инфекционного мононуклеоза, а при выявлении пластовых конфокальных доменов с обильным черным налетом и анизотропными структурами в виде густой сети нитей и сферолитов прогнозируют неблагоприятное течение ИМ у детей.

---

### **2.3 Кристаллизация в тонком слое.**

Можно выделить два основных способа тизиографии методом открытая капля: кристаллизация в капле и кристаллизация в тонком слое (или в чашке Петри). При использовании стандартного тизиографического метода на плоскую поверхность наносят каплю вещества, и изучают кристаллы в высохшей капле. Однако, возможно нанесение вещества на поверхность в виде пленки, и регистрации кристаллов в высохшей пленке. Так же возможно проведение кристаллизации а чашках Петри.

Кристаллизация в капле и в тонком слое имеют принципиальное различие. При кристаллизации в тонком слое получается однородная среда с однородной структурой кристаллов. Нет влияния краевых эффектов. При кристаллизации в капле получается зональное строение пространства кристаллизации. Существенным оказывается вклад белковых и других компонент биожидкостей. Особенно четко выделяются три зоны кристаллизации-краевая, переходная, и центральная. В каждой из этих зон структура кристаллов сильно различается.

Тезиография в тонком слое применялась в следующих работах:

Тонкий слой можно получить разными методами.

А-Размазывание. Капли наносятся на стекло, а затем размазываются до получения тонкого слоя. Размазывание осуществляется наконечником дозатора, которым была нанесена капля. Существует стандартный метод приготовления тонких мазков крови для анализа. Капля крови наносится на предметное стекло, а затем углом второго предметного стекла сдвигается и размазывается по предметному стеклу.

Б-Раздавливание. Капли наносятся на стекло и накрывается вторым стеклом. Затем верхнее стекло сдвигается.

В-Стекание. Капля наносится на стекло и стекло наклоняется. Капля стекает и на поверхности стекла остается тонкий слой биожидкости.

При кристаллизации в тонком слое возможны два случая:

-очень тонкий слой (толщина 0,01 мм), вся жидкость испаряется быстро и одновременно со всей поверхности,

-тонкий слой (толщина 0,1 мм), жидкость начинает испаряться с краев размазанной капли, и жидкая компонента постепенно стягивается к центру предметного стекла.

Необходимо отметить, что не всегда можно получить тонкий слой жидкости. Вода и растворы солей при размазывании снова стягиваются в каплю. Размазать можно только жидкости с высокой степенью сцепления со стеклом. Большинство биожидкостей можно размазать по стеклу.

Толщина слоя, полученного при размазывании капли, зависит от объема капли, и от того, на какую площадь каплю размазали. Если объем капли 20 мкл, и капля размазывается на всю поверхность предметного стекла (25x75 мм), то толщина слоя будет 0,01 мм или 10 мкм.

1965-Никольская М.Н. Гандель В.Г. Попков В.А. Обнаружение сульфаниламидных препаратов методом кристаллизации в тонком слое. Аптечное дело. 1965. № 4. с.63-65.

1986-Мороз Л.А. Каликштейн Д.Б. Кристаллографические метод исследования биологических субстратов. Методические рекомендации МЗ РСФСР. МОНИКИ. Москва. 1986. 23с. Проводили тезиографию растворов в чашках Петри. В качестве кристаллизующегося вещества использовали  $\text{CuCl}_2$ .

1995-Шатохина Светлана Николаевна. Диагностическое значение кристаллических структур биологических жидкостей в клинике внутренних болезней. Диссертация доктора медицинских наук. Москва. 1995. Кристаллизация биологической жидкости в тонком слое на стекле-каплю нативной жидкости или смеси с физиологическим раствором хлористого натрия наносили на поверхность предметного стекла и распределяли концом пипетки до тонкого слоя. Высушивание проводили при комнатной температуре. Кристаллизация биожидкости ровным слоем в чашке Петри-биологическую жидкость-нативную или в виде смеси с физиологическим раствором хлористого натрия в объеме 10 мл вносили в чашку Петри и высушивали при температуре 18-25°C в течение 10-12 часов, оставляя чашку открытой. Кристаллические структуры наблюдали под малым увеличением биологического микроскопа Р-13, Р-15 фирмы "ЛОМО" (Ленинград);

2010-Смирнов Ю.М. Курбатова Л.А. Способ диагностики опухолевых заболеваний и заболеваний центральной нервной системы. Патент 2441241. 2010. В каплю ликвора в качестве кристаллообразующего вещества добавляли раствор нингидрина. Для стимулирования роста кристаллов в биологическую жидкость добавляется 3÷5 капель спиртовой вытяжки из растений-иммуностимуляторов (омелы, василистника, барвинка розового и др.) Применили метод тезиографии ликвора. На плоскую поверхность наносят тонким слоем полученный раствор ликвора. Анализируют кристаллы, образовавшиеся после высыхания.

---

### 2.3.1 Кристаллизация сыворотки в тонком слое.

При кристаллизации сыворотки в тонком слое проявление большого количества сферических агрегатов в виде бугров над ровной поверхностью. Размер агрегатов составляет примерно 30мкм. Часто встречаются комплексы в виде цепочки сцепленных агрегатов. Длина цепочки-от 5 до 20 агрегатов (до 0,4мм). В поляризованном свете эти цепочки светятся, что говорит о их липидной природе.



Рис. 2-3-1. Тонкий слой сыворотки. Боковой свет. Поле зрения 1мм.

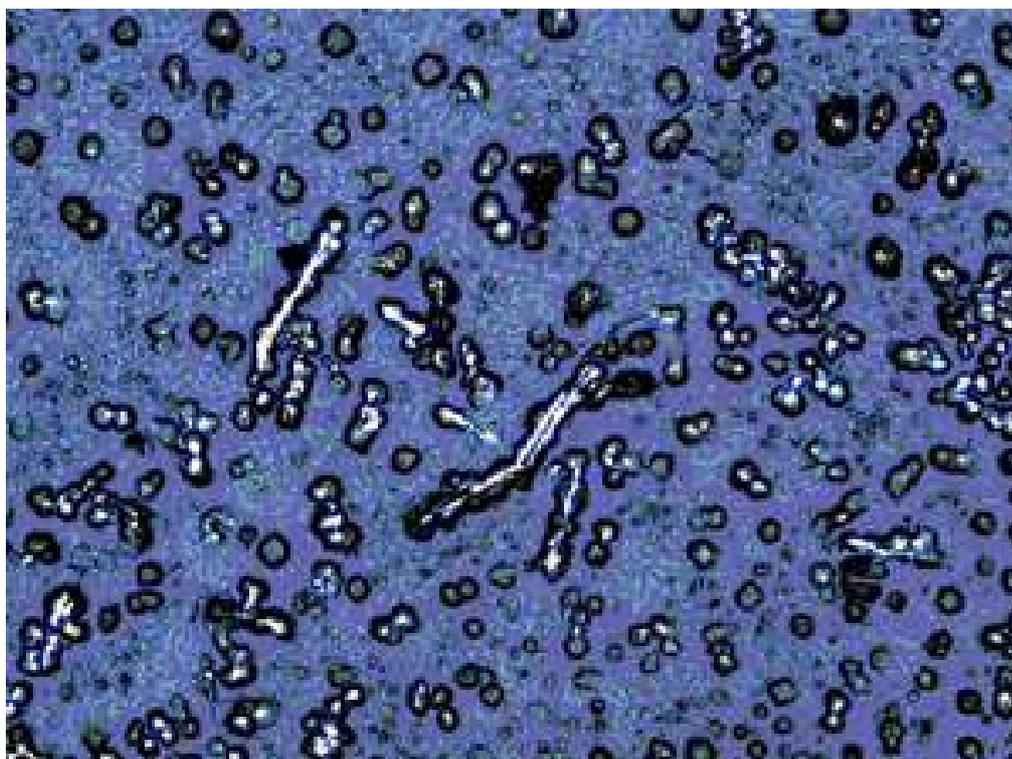


Рис. 2-3-2. Тонкий слой сыворотки. Поляризованный свет. Поле зрения 1 мм.

Самые интересные процессы происходят на границе тонкого слоя сыворотки. Можно видеть область мелких агрегатов на внешней области края. Можно видеть крупные агрегаты на внутренней области края. Можно видеть волокнистые образования в переходной зоне.

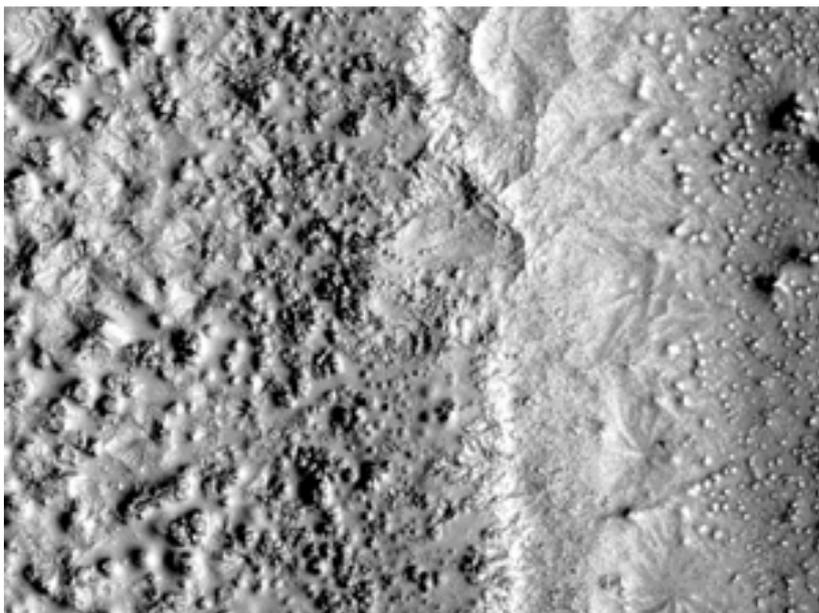


Рис. 2-3-3. Граница тонкого слоя сыворотки. Боковой свет. Поле зрения 1 мм.

Тонкий слой сыворотки создается с помощью размазывания капли или с помощью наклона стекла. Капля стекает и остается тонкий слой. Толщина получаемого слоя составляет около 0,1 мм. Дегидратация в тонком слое принципиально отличается от дегидратации в открытой и закрытой капле. Так как слой тонкий, то дегидратация происходит очень быстро, в течение нескольких минут. Никакие процессы не успевают произойти-ни конвекционные, не кристаллизационные. Пленка высыхает в виде однородной тонкой пленки. Однако данный метод позволяет выявить некоторые свойства сыворотки крови-наличие неоднородностей. Неоднородности в структуре сыворотки при высыхании тонкой пленки возвышаются над поверхностью в виде крупных частиц.

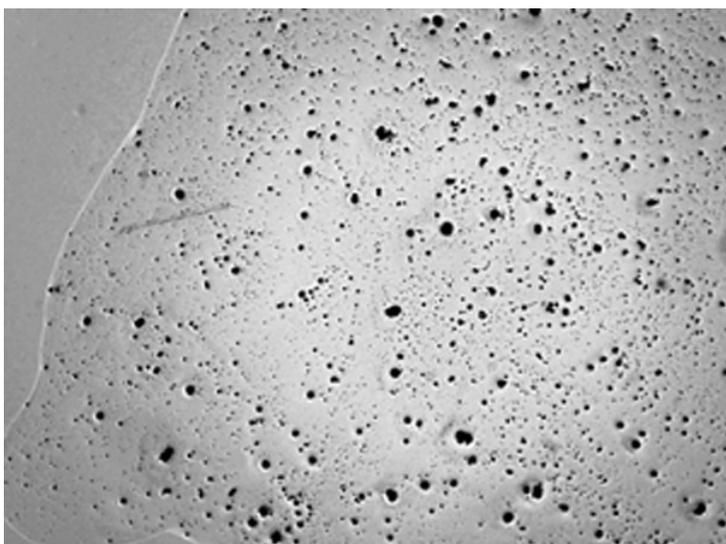


Рис. 2-3-4. Дегидратация сыворотки в тонком слое. Проходящий свет. Поле зрения 5 мм.

Кроме отдельных частиц можно наблюдать плавные изменения высоты пленки, которые характеризуют неоднородности трехмерной структуры сыворотки.

### 2.3.2 Кристаллизация слюны в тонком слое.

При кристаллизации слюны в тонком слое в основном проявляются эпителиальные клетки, находящиеся в слюне.

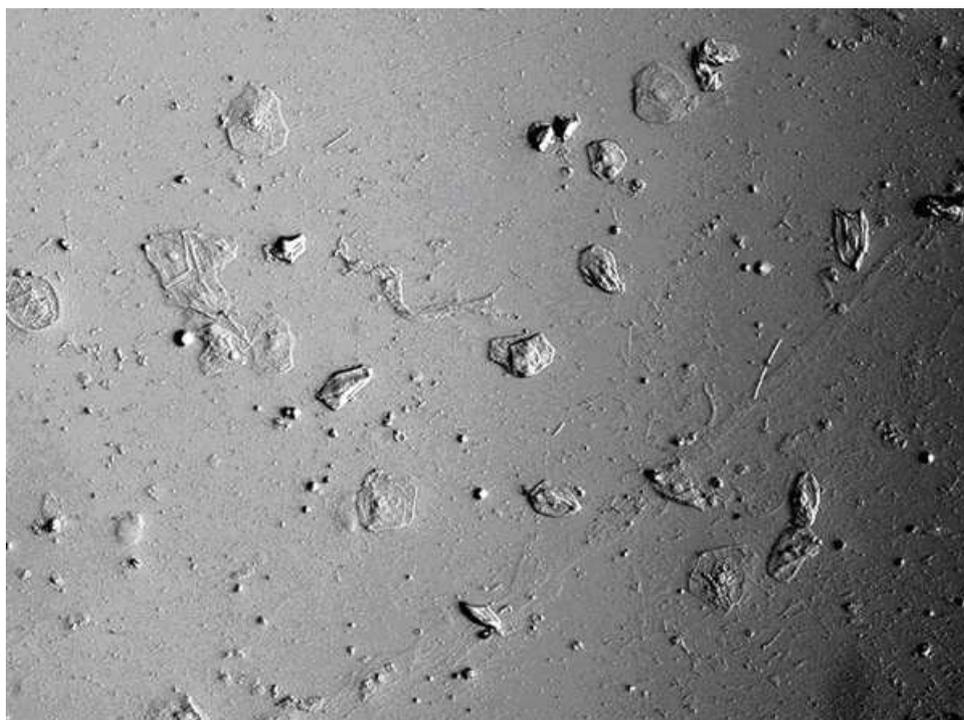


Рис. 2-3-5. Тонкий слой слюны. Видны эпителиальные клетки. Боковое освещение. Поле зрения 1 мм.

Если в некотором месте толщина слоя слюны превышает некоторое пороговое значение, то в этой области происходит кристаллизация соли в виде дендритов.

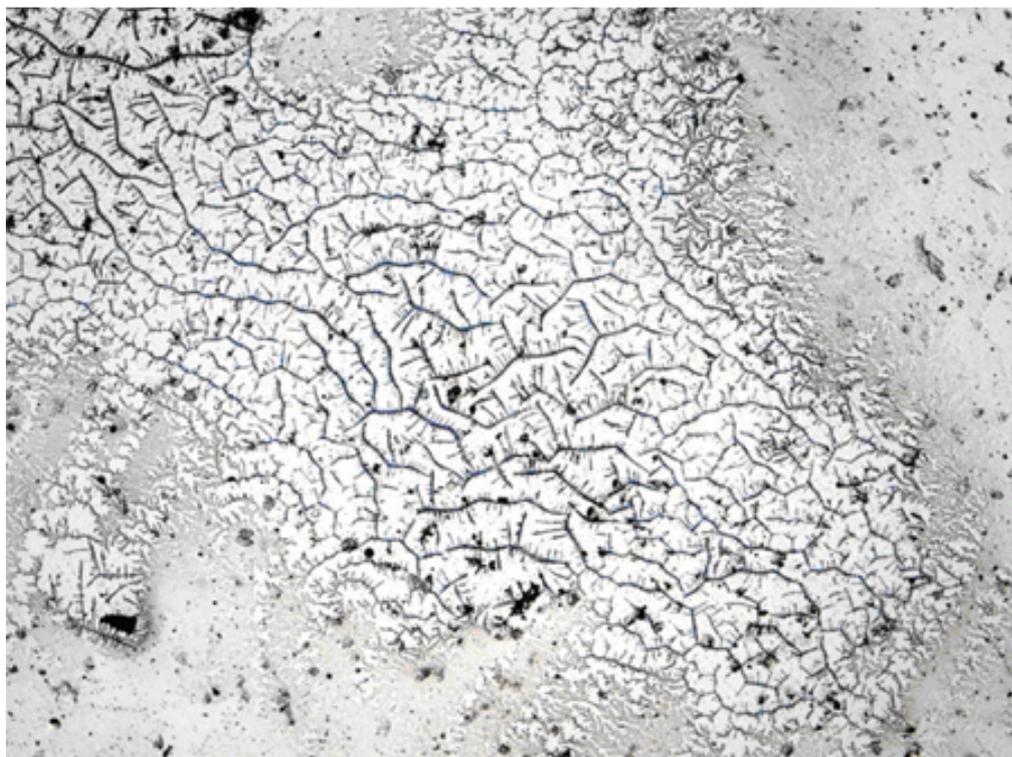


Рис. 2-3-6. Кристаллизация соли в тонком слое слюны.

---

### 2.3.3 Кристаллизация мочи в тонком слое.

При кристаллизации мочи в тонком слое выявляются сферические частицы размером порядка 20 мкм.

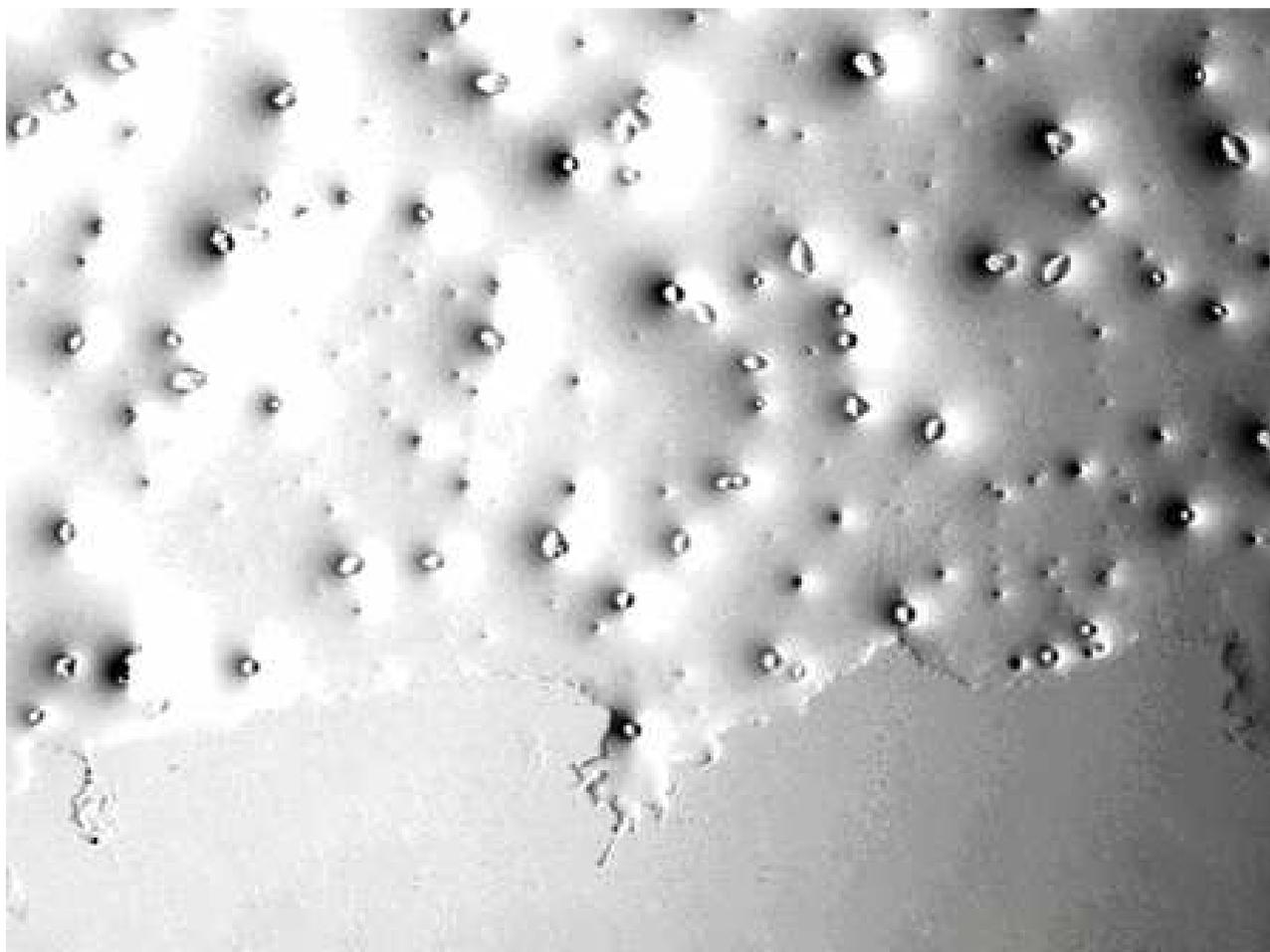


Рис. 2-3-7. Кристаллизация мочи в тонком слое. Боковой свет. Поле зрения 1 мм. Четко видна граница жидкой компоненты мочи.

---

### 2.3.4 Кристаллизация в мономолекулярном слое.

1917-США-Ирвинг Ленгмюр (Irvin Langmuire) (1881-1957).

Вместе со своей ученицей Katarin Blodgett разработал метод формирования тонких пленок мономолекулярной толщины на поверхности воды (Langmuir-Blodgett method сокр. LB). Лауреат Нобелевской премии по химии в 1932 году «за открытия и исследования в области химии поверхностных явлений». При образовании пленки из стеариновой кислоты происходит кристаллизация пленки. Форма и структура кристаллов зависит от содержания примесей в воде. Таким образом удалось зарегистрировать концентрацию примеси алюминия в воде при концентрации 1 к 500 миллионов.

1917-Langmuir, I. J. Am. Chem. Soc. 39 (1917) 1848.

1935-Blodgett, K.V. J. Am. Chem. Soc. 57 (1935) 1007.

---

## 2.4 Кристаллообразующие вещества.

Общая задача выбора кристаллизующего вещества состоит в следующем: какое вещество необходимо добавить в исследуемое вещество для того, чтобы после кристаллизации полученного раствора характеристики исследуемого вещества проявились максимальным образом. Разумеется, наиболее информативным является случай, когда параллельно проводится несколько вариантов кристаллизации при одних и тех же условиях:

- чистое исходное вещество,
- чистые добавляемые вещества,
- исходное вещество с добавлением различных веществ в различных концентрациях.

История применения различных кристаллообразующих веществ.

- 1-В начале использовали серноокислый и солянокислый аммоний (1968-Стукалова Л.А.)
- 2-Стали использовать хлорид меди, как более чувствительный кристаллизатор (1964-Daems W.F.)
- 3-С целью упрощения метода стали использовать хлорид натрия (1985-Теодор И.Л.)

Наиболее информативным является одновременное применение различных кристаллообразующих веществ.

2009-Шатохина И.С. Дасаева Л.А. Луговая Е.О. Гордовская Н.Б. Щилов Е.М. Тронин В.В.  
Способ диагностики активности воспалительного процесса при хроническом пиелонефрите. Патент 2358265. 2009.+ Способ заключается в микроскопическом исследовании дегидратированных капель смеси мочи с раствором глюкозы и смеси мочи с раствором глюкозы и раствором альбумина. По кристаллограммам полученных структур судят о стадии хронического пиелонефрита.

9-лактат и пируват натрия.

2009-Мартусевич А.К. Гришина А.А. Камакин Н.Ф. Модификация кристаллогенных свойств биожидкости субстратами содержащихся в ней ферментов. Информатика и системы управления. 2009. №4. с.84-86. + Особый интерес представляет моделирование состояний, сопряженных с изменением концентрации отдельных метаболитов в биожидкости, прежде всего обладающих антагонистичным действием. Для этой цели удобно использовать субстраты прямой и обратной реакций ферментов. Поэтому целью исследования явилось изучение преобразований кристаллизации мочи при введении биохимически противоположных веществ. При кристаллизации к моче добавляли водные растворы лактата (40%, 20%, 10%, 5% и 2,5% растворы) и пирувата натрия (200, 100, 50, 25 и 12,5 мг/мл). Изучали как собственное, так и инициированное 0,9% водным раствором хлорида натрия кристаллообразование биосистем.

В зависимости от того, какое взаимодействие добавляемого вещества с исследуемым веществом является определяющим, можно выделить разные типы исследований.

-----

### 2.4.1-Обычная тезиография.

Исследуется характер кристаллизации добавляемого вещества при его внесении в исследуемое вещество. В этом случае используют следующие кристаллообразующие вещества:

**1-CuCl<sub>2</sub>-хлористая медь-1% спиртовой раствор.** Стандартное вещество для тезиографии.



Рис. 2-4-1. Кристаллограмма водного раствора дихлорида меди.

Кристаллогидрат CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-дигидрат хлорида меди-образуется при кристаллизации хлорида меди из водных растворов.

Высокая чувствительность кристаллизации хлорида меди объясняется тем, что кристаллическая решетка не ионная, а образована из ковалентно равных комплексов CuCl<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O), которые находятся в объеме ячейки. Атомы меди образуют базисноцентрированные ромбические ячейки. Поэтому хлорид меди очень чувствителен к различным добавкам, которые вносят существенные изменения в кристаллизацию.

Необходимо отметить, что кристаллизация хлорида меди происходит на разных уровнях, имеет трехмерную структуры, тогда как NaCl кристаллизуется на поверхности подложки.

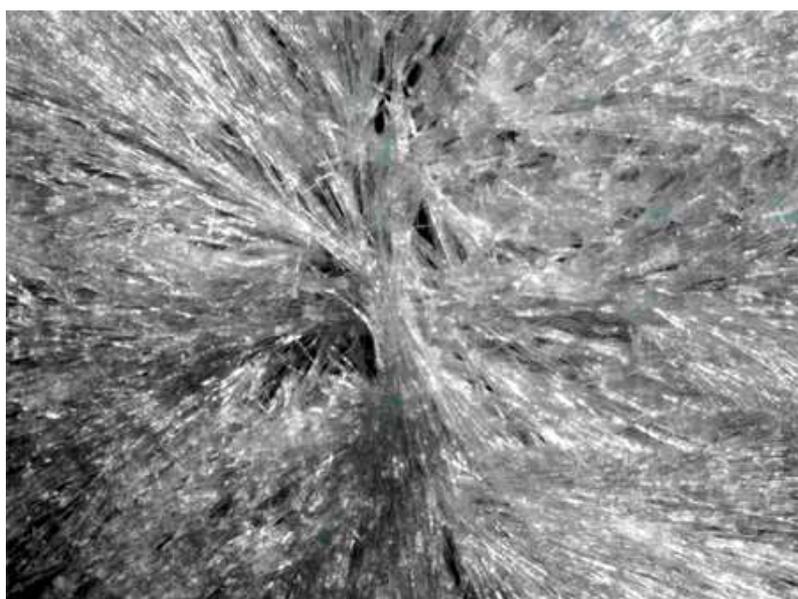


Рис. 2-4-2. Кристаллизация водного раствора CuCl<sub>2</sub> методом открытой капли. Отраженный свет. Поле зрения 3 мм.

Daems W.F. Chem. Courant. 1964. v.63. p.15-17.

Обычно хлористую медь растворяют в этиловом спирте. Например, 2% раствор Мороз Л.А. Теодор И.Л. Брык И.Л. и др. Кристаллографический метод исследования биологических субстратов. Методические рекомендации МЗ РСФСР. МОНИКИ. Москва. 1981. 22 с.

1987-Казахстан, Семипалатинск, СГМИ

1987-Корин М.М. Корина Р.В. Хайбуллин Т.Н. Способ дифференциальной диагностики заболеваний нервной системы. Патент 1352297. 1987.+ Спиртовой раствор хлорной меди смешивают со спинно-мозговой жидкостью. Смесь выливают в чашку Петри и анализируют полученную кристаллограмму.

1999-Плаксина Г.В. Римарчук С.В. Бутенко С.В. Горчакова Л.Н. Клиническое исследование кристаллографического и кристаллооптического метода исследования мочи. МОНИКИ. Клиническая лабораторная диагностика. 1999. №10. с 34.

1999-Уфа, УГАТУ

Красногорская Н.Н. Ганцева Х.Х. Легуше Э.Ф. Способ получения кристаллограммы субстрата. Патент 2126151. 1999. В работе предлагается в качестве растворителя для хлористой меди использовать ацетон. Ацетон по сравнению с этиловым спиртом обладает более низкой температурой кипения (56 градусов для ацетона вместо 76 градусов для спирта). Поэтому кристаллограмма для раствора ацетона формируется за 3 часа, а не за 6 часов, как для спирта. В работе показана идентичность кристаллограмм, полученных на растворе спирта и ацетона.

---

**2-CuSO<sub>4</sub>**-медный купорос-5% водный раствор

2003-Воробьев А.В. Воробьева В.А. Нештакова Н.Л. Воробьева И.Г. Способ диагностики заболеваний рака крови. Патент 2250747. 2003.

**3-NaCl**-0,9% водный раствор хлорида натрия (физиологический раствор).

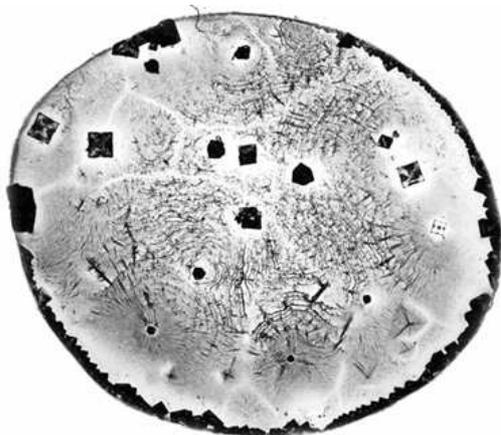


Рис. 2-4-3. Кристаллограмма раствора NaCl. Поле зрения 10 мм.

Впервые NaCl был использован в качестве кристаллообразующего вещества в 1985 году специалистами из МОНИКИ (Москва) с целью упрощения метода тезиографии (замена CuCl<sub>2</sub> на NaCl).

1985-Сазонов А.М. Мороз Л.А. Каликштейн Д.Б. Кристаллографический метод исследования в медицине Советская медицина. 1985. № 6. 27-33.+ В качестве кристаллообразующего вещества использовались CuCl<sub>2</sub> и NaCl для проведения сравнительной тезиографии. В этой работе впервые описано применение NaCl в качестве кристаллообразующего вещества.

1998-Нижний Новгород, НГМА

1998-Плаксина Г.В. Римарчук Г.В. Щеплягина Л.А. Масликова Г.В. Щербакова М.Ю. Способ определения патологии желудочно-кишечного тракта ребенка, подвергшегося влиянию малых доз радиации. Патент 2109281. 1998. Кристаллообразующее вещество-0.9% раствор хлорида натрия использовался для исследования слюны.

2001-Москва, Институт Геронтологии.

2001-Шабалин В.Н. Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. Москва. Хризостом. 2001. Кристаллообразующее вещество-0.9% раствор хлорида натрия использовался для исследования раневого отделяемого.

---

#### **4-NaHCO<sub>3</sub>-гидрокарбонат натрия (питьевая сода).**

2003-Екатеринбург, УГМА

2003-Груздев М.П. Каноненко Е.В. Сарапульцев П.А. Способ диагностики панкреатита. Патент 2202788. 2003. Желудочный сок исследуют методом тизиографии закрытой каплей. В качестве кристаллообразующего вещества используют 10% водный раствор гидрокарбоната натрия в качестве ускорителя кристаллизации. Авторами установлено, что при концентрации водного раствора гидрокарбоната натрия меньше 1% наблюдаются слабые процессы кристаллизации без образования в препарате четких кристаллических структур, как у здоровых лиц, так и у больных П. При концентрации более 10% происходит быстрый рост кристаллов, не дающий возможности различить формы и размеры кристаллических структур как у здоровых лиц, так и у больных П.

#### **5-MgCl<sub>2</sub>,**

---

#### **6-CaCl<sub>2</sub>,**

---

#### **7-сернокислый аммоний (сульфат аммония)-(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.**

1968-Стукалова Л.А. Лопатько М.И. К характеристике кристаллизации спинномозговой жидкости больных шизофренией Невропатология и психиатрия. 1968. №5. с.733-734. В работе использовался тизиографический метод. В качестве кристаллообразующего вещества использовался сернокислый аммоний.

#### **8-гипс-CaSO<sub>4</sub>x2H<sub>2</sub>O.**

1965-Краснодар. Кирлиан Семен Давидович. На водных вытяжках желудка и плодов каштана замешивал гипс, после кристаллизации его получалось упорядоченное расположение кристаллов, соответственно похожее на листья дуба и каштана.

---

#### **9-раствор нингидрина.**

1988-Тверь, ТГУ

1988-Курбатова Л.А. Смирнов Ю.М. Гордиенко А.Н. Филипов А.Н. Воронкова Л.И. Способ диагностики заболеваний центральной нервной системы. Патент 1412738. 1988.+

Цель изобретения повышение точности диагностики за счет применения нингидрина в качестве кристаллообразующего(э) вещества. Для этого при люмбальной пункции яз подпаутинного пространства извлекают 2 мл спинномозговой жидкости и добавляют к 10 мл 2%-ного спиртового р-ра нингидрина капельно. Образовавшиеся кристаллы фотографируют через микроскоп. При воспалительных процессах головного и спинного мозга кристаллы имеют форму сферолитов, при опухоли головного и спинного мозга-тетрагональных пирамид, при рассеянном склерозе-полусферолитов, между лучами которых имеются включения в виде реберных гексагональных форм.

2010-Смирнов Ю.М. Курбатова Л.А. Способ диагностики опухолевых заболеваний и заболеваний центральной нервной системы. Патент 2441241. 2010. В каплю ликвора в качестве кристаллообразующего вещества добавляли раствор нингидрина (впервые применили). Нингидрин-это реактив, применяемый для определения альфа аминокислот. Образует кристаллы в виде правильных сферолитов. Для стимулирования роста кристаллов в биологическую жидкость добавляется 3÷5 капель спиртовой вытяжки из растений-иммуностимуляторов (омелы, василистника, барвинка розового и др.) Применили метод тезиографии ликвора. На плоскую поверхность наносят тонким слоем полученный раствор ликвора. Анализируют кристаллы, образовавшиеся после высыхания. По утверждению авторов нингидрин обеспечивает более точную диагностику по сравнению с  $\text{NaCl}$  и  $\text{CuCl}_2$ .

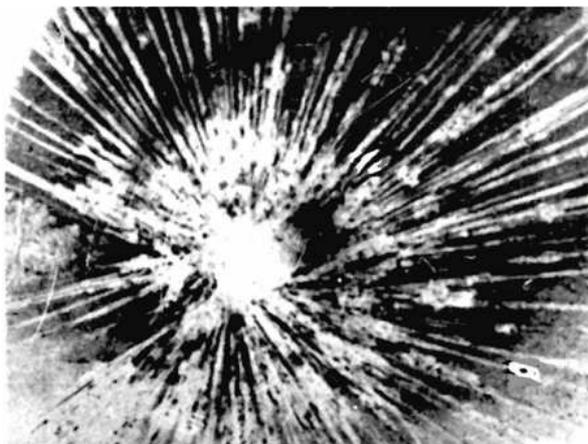


Рис. 2-4-4. Кристаллограмма спиртового раствора нингидрина.

---

### **10-нитрат серебра- $\text{AgNO}_3$ .**

1999-Астрахань, АГМА

1999-Синчихин К.П. Филин В.А. Челнков М.М. Щербаков П.Л.

Способ дифференциальной диагностики гастродуоденальных заболеваний, ассоциированных с геликобактериозом. Патент 2133960. 1999.+ При эзофагогастродуоденоскопии из антрального отдела желудка берут слизь. Наносят ее на предметное стекло, добавляют 2%-ный раствор нитрата серебра. Микроскопируют в течение 60с. По выпадению кристаллов серебра диагностируют геликобактериоз.

---

### **11-раствор туберкулина в реополиглюкине.**

1993-Москва, НИИ Туберкулеза

1993-Рогожина Н.А. Бабин М.М. с соавт. Определение активности туберкулеза легких поляризационной микроскопией жидких кристаллов //Пробл.туберкулеза. 1993, N5, с.50.

1994-Рогожина Нина Александровна. Причины реактиваций туберкулеза легких после хирургических вмешательств, проведенных у впервые выявленных больных на ранних сроках лечения и меры их профилактики. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 1994. Критерием диагностики активности туберкулеза служит отношение количества жидких кристаллов (ЖК) типа сферолитов и дендритов в препарате сыворотки крови с раствором туберкулина в реополиглюкине к количеству жидких кристаллов этих же типов в препарате сыворотки крови с реополиглюкином. Способ доступен для широкого использования в клинической практике и не требует дорогостоящей аппаратуры и реактивов.

---

## **2.4.2-Исследование на взаимодействие.**

Исследуется изменение структуры кристаллизации исходного вещества при добавлении некоторого другого вещества. В этом случае изменении кристаллизации происходит из-за различных видов взаимодействия исходного и добавляемого вещества. Примеры различных добавляемых веществ:

---

### **1-альбумин.**

#### **А-альбумин + моча**

1998-Москва, НИИ Геронтологии

1998-Шатохина С.Н. Шабалин В.Н. Ранняя диагностика уролитиаза, определение степени его активности и состава камнеобразующих солей мочи (система Литос). Урология и нефрология. 1998. №1. с.19-23. При исследовании капли мочи методом открытой капли в каплю мочи добавляется альбумин. Альбумин существенно изменяет процесс кристаллизации капли мочи. Процесс кристаллизации изменяется в зависимости от степени взаимодействия альбумина с компонентами мочи. Если в краевой зоне образуется прозрачное кольцо альбумина, это говорит о том, что в организме не происходит процесс камнеобразования. Если прозрачной краевой полосы не образуется, значит в организме происходит активный процесс камнеобразования.

#### **Б-альбумин + синовиальная жидкость.**

Для кристаллизации синовиальной жидкости возможно применение Литос-системы, которая применяется для кристаллизации мочи:

2012-Москва, НИИ Геронтологии

2012-Канаев А.С. Шатохина И.С. Шабалин В.Н. Новая диагностическая технология «Литос-система» в исследовании синовиальной жидкости больных коксартрозом. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2012. №2. с.41-46.

#### **С-альбумин + мед.**

2005-Нижний Новгород, НСХА

2005-Орлов Б.Н. Асафова Л.М. Белова Л.М. Обухов А.А. Потехина Ю.П. Щербатюк Т.Г. Способ тестирования биологической активности продуктов пчеловодства. Патент 2265369. 2005. Способ заключается в исследовании картины высохшей капли водного раствора исследуемого образца, подготовленного с добавлением 10% раствора альбумина в соотношении 4:1 под микроскопом.

#### **Д-глюкоза и альбумин**

2009-Шатохина И.С. Дасаева Л.А. Луговая Е.О. Гордовская Н.Б. Щилов Е.М. Тронин В.В. Способ диагностики активности воспалительного процесса при хроническом пиелонефрите. Патент 2358265. 2009.+ Способ заключается в микроскопическом исследовании дегидратированных капель смеси мочи с раствором глюкозы и смеси мочи с раствором глюкозы и раствором альбумина. По кристаллограммам полученных структур судят о стадии хронического пиелонефрита.

---

## **2-0,1% раствор глютаминовой кислоты.**

1997-Савина Л.В. Туев А.В. Способ диагностики злокачественных новообразований. Патент 2097765. 1997. В сыворотку крови добавляли 0,1% раствор глютаминовой кислоты. Исследования проводились методом закрытой капли. При наличии радиально-лучевых или коротко или длинно разветвленных дендритных кристаллов диагностировалось злокачественное образование.

---

## **3-ингибитор протеаз (эпсилон-аминокапроновой кислоты-ЭАКК).**

2000-Кузнецов Н.Н. Скопинов С.А. Вершинина Г.А. Аболина Т.Б. Кристаллоскопический способ диагностики эндогенной интоксикации у детей. Патент 2158923. 2000. В сыворотку крови добавлялся ингибитор протеаз (эпсилон-аминокапроновой кислоты-ЭАКК). Исследования проводились методом закрытой капли. Измерялась площадь образовавшихся дендритов ЭАКК. В зависимости от площади дендрита диагностировалась различная степень интоксикации.

---

## **4-лецитин.**

В книге Габинский Я.Л. Яковлев Ю.Р. Яковлева С.В. Тектурный атлас. Инфаркт миокарда и информационно-аналитические возможности поляризационной микроскопии. Екатеринбург. (Екатеринбургский Инфарктный Центр).1994. описывается метод закрытой капли для кристаллизации биожидкостей. Биожидкости наносятся на стекло, предварительно обработанное лецитином. В результате проведенных сравнительных экспериментов показано, что площадь образовавшихся структур примерно в два раза больше на поверхности, обработанной лецитином, по сравнению с чистой поверхностью. В результате обработки поверхности стекла лецитином изменяется взаимодействие компонент сыворотки крови с поверхностью стекла, и создаются более благоприятные условия для их кристаллизации.

1989- Р.И. Минц, С.А. Скопинов и др. Формирование жидкокристаллических структур в тканевой жидкости в процессе заживления раны в условиях периодического облучения гелий-неоновым лазером / Биофизика, 1989, т.34, №6, с.1060-1062. Предварительно стекла покрывают тонким слоем раствора лецитина. Для этого чистые обезжиренные спиртом стекла выдерживаются в растворе 20-30 мкл спиртового раствора лецитина в 200 мл дистиллированной воды) два часа, затем высушиваются. Каплю сыворотки (15-20 мкл) помещают между предметным и покровным стеклами. Образованные естественным поверхностным натяжением плоские капилляры высушиваются при температуре 20-25 градусов в течение суток. С целью обеспечения статистической достоверности одновременно приготавливаются три однотипных оптических ячейки.

2003-Шатохина С.Н. Шабалин В.Н. Способ диагностики застойных явлений во внутренних органах. Патент 2207569. 2003.+ Проводят микроскопическое исследование биологических тканей, при этом жидкую среду внутреннего органа в объеме 0,01-0,02 мл наносят в форме капли на обработанное 0,02%-ным раствором лецитина предметное стекло, высушивают при температуре 18-30°C в течение 18-24 ч и относительной влажности 55-60% и при выявлении в высушенной капле трехлучевых трещин диагностируют застойные явления в органе.

---

## **5-полиакриламидный гель.**

2001-Виссарионов В.А. Позина Н.В. Карпова Е.И. Кононенко Е.В. Миронов Е.В. Мальчикова Л.П. Мальчиков И.А. Способ оценки воздействия инъецированного полиакриламидного геля на организм человека. Патент 2170432. 2001. В данной работе используется 10% спиртовой раствор яичного лецитина для моделирования биологического взаимодействия липидного матрикса клеточных мембран.

---

## **6-раствор туберкулина в реополиглюкине**

1993-Рогожина Н.А. Социально-клинические аспекты рецидивов туберкулёза лёгких. Пробл. туб. 1993. №1. с.54-55. Способ диагностики активности туберкулеза, включающий забор венозной крови, выделение сыворотки, приготовление из нее препаратов и их микроскопическое исследование в поляризованном свете (Рогожина Н.А. Причины реактиваций туберкулеза легких после хирургических вмешательств, проведенных у впервые выявленных больных на ранних сроках лечения и меры их профилактики. Диссертация к.м.н. 1994). Критерием диагностики активности туберкулеза служит отношение количества жидких кристаллов типа сферолитов и дендритов в препарате сыворотки крови с раствором туберкулина в реополиглюкине к количеству жидких кристаллов этих же типов в препарате сыворотки крови с реополиглюкином. Способ доступен для широкого использования в клинической практике и не требует дорогостоящей аппаратуры и реактивов.

---

## **7-водный раствор α-глицина (α-аминоуксусная кислота).**

1985-Казахстан, Семипалатинск, СГМУ

1985-Корин М.М. Корина Р.В. Денисова Г.П. Способ кристаллографии биологической жидкости. Патент 1323957. 1985.+ С учетом диаграммы растворимости α-глицина готовят водный раствор. К 5 мл раствора добавляют 1 мл спинно-мозговой жидкости и после перемешивания выливают в чашку Петри. Кристаллизация происходит при 18 градусах. Объем раствора глицина менее 5 мл недостаточен для получения кристаллограммы в чашке Петри, так как слой жидкости неравномерно покрывает дно чашки. Объем жидкости значительно больше 5 мл неприемлем, так как при этом происходит кристаллизация в толстом слое и затрудняется расшифровка кристаллограмм. Оптимальный объем жидкости составляет 1 мл, так как меньшее количество СМЖ (0,1; 0,2; 0,5; 0,8 мл) недостаточно для взаимодействия с α-глицином, а большее количество (2,0; 3,0; 4,0 мл) приводит к существенному увеличению слоя кристаллизующегося вещества, что затрудняет расшифровку кристаллограмм. Кристаллограмма чистого глицина состоит из мелких полиэдрических монокристаллов.

1988-Корин М.М. Корина Р.В. Хайбуллин Т.Н. Способ дифференциальной диагностики паренхиматозных и субарахноидальных кровоизлияний. Патент 1387990. 1988. + Готовится водный раствор глицина с учетом диаграммы растворимости. К 5 мл р-ра добавляют 1 мл спинно-мозговой жидкости (СМЖ) и после перемешивания выливают в чашку Петри. Кристаллизация происходит при  $18,0 \pm 2,0$  градусов. Кристаллограмма чистого глицина состоит из мелких полиэдрических монокристаллов. Кристаллограмма, образующаяся при введении в водный раствор глицина СМЖ больного субарахноидальным кровоизлиянием, сходна с кристаллограммой глицина. Добавление в раствор глицина СМЖ больных паренхиматозными кровоизлияниями изменяет картину кристаллизации: полиэдрические кристаллы укрупняются, появляются стреловидные поликристаллические образования.

1988-Корин М.М. Корина Р.В. Хайбуллин Т.Н. Способ диагностики туберкулезного менингита. Патент 1416916. 1988. Цель изобретения-упрощение способа диагностики посредством визуального изучения кристаллограмм, использования вместо хлорида меди α-глицина,

исключения дорогостоящего и дефицитного оборудования. Для этого спинномозговую жидкость вводят в водный раствор глицина, после испарения раствора получают кристаллограмму, которую сопоставляют с картиной кристаллизации чистого глицина, а глицин относится к группе аминокислот, которые обнаружены в ликворе более чем 90% здоровых людей.

1991-Казахстан, Караганда, КГМУ

1997-Тюриков Ю.А. Покоева Т.В. Способ определения локализации злокачественного образования. Патент 2080596. 1997. В кристаллограмме слезы определяют количество мелких игольчатых кристаллов, располагающихся между более крупными различной формы. При их количестве 8 и менее диагностируют злокачественное новообразование в органах зрения, 15-120-в области шеи или головы, а более 150-в легких или желудочно-кишечном тракте. Из нижнего свода меланжером набирается 0,04 мл слезной жидкости. После выпускается в коническую пробирку и при интенсивном встряхивании смешивается с 0,27 мл насыщенного водного раствора **глицина**. Через 15 минут капля полученной смеси наносится на предметное стекло, которое помещается на сутки в закрытую чашку Петли при комнатной температуре для выращивания кристаллов. В полученных кристаллограммах определяют количество мелких игольчатых кристаллов, располагающихся между более крупными различной формы. В случаях наличия злокачественного роста в легких или желудочно-кишечном тракте игольчатых кристаллов много, они не поддаются подсчету, при новообразованных шеи или головы вне границ орбиты количество кристаллов уменьшается в пределах 120-15, при злокачественном росте в органах зрения игольчатых кристаллов не более 15 или они отсутствуют вообще.

---

#### **8-Аминоуксусная кислота.**

В Работе (Казахстан-Шымкент-КНИИ онкологии и радиологии. Якубова М.Б. Байназарова А.А. Радько В.И. Кристаллографическая диагностика при раке шейки матки.) использовался раствор аминоксусной кислоты для тизиографии сыворотки крови.

---

#### **9-лактат и пируват натрия.**

2009-Мартусевич А.К. Гришина А.А. Камакин Н.Ф. Модификация кристаллогенных свойств биожидкости субстратами содержащихся в ней ферментов. Информатика и системы управления. 2009. №4. с.84-86. + Особый интерес представляет моделирование состояний, сопряженных с изменением концентрации отдельных метаболитов в биожидкости, прежде всего обладающих антагонистичным действием. Для этой цели удобно использовать субстраты прямой и обратной реакций ферментов. Поэтому целью исследования явилось изучение преобразований кристаллизации мочи при введении биохимически противоположных веществ. При кристаллизации к моче добавляли водные растворы лактата (40%, 20%, 10%, 5% и 2,5% растворы) и пирувата натрия (200, 100, 50, 25 и 12,5 мг/мл). Изучали как собственное, так и инициированное 0,9% водным раствором хлорида натрия кристаллообразование биосистем.

---

#### **10-лактатдегидрогеназа.**

2010-Мартусевич А.К. Симонова Ж.Г. Исследование некоторых химических модуляторов кристаллогенных свойств биологических жидкостей. Успехи современного естествознания. 2010. №11. с.77-78.+ В работе при кристаллизации сыворотки крови и мочи использовали 2,5, 5, 10, 20, 40% водные растворы фермента-лактатдегидрогеназы (1:1).

---

## **11-новокаин**

2007-Киров, ВГСХА

2007-Жданова Ольга Борисовна. Паразитозы плотоядных (патогенез, иммуноморфология и диагностика). Диссертация доктора биологических наук. Москва. 2007. В качестве кристаллообразующих веществ использовались 0,9% раствор хлорида натрия (изотонические условия, введение ионов, содержащихся в самой биосистеме), 10% раствор хлорида натрия (создание гипертонической среды при сохранении ионного состава), 4% раствор хлорида калия (изменение катиона), 0,25% раствор новокаина и адреналина (химически инертное вещество в физиологической концентрации) и 0,1% раствор нитрата натрия.

---

## **12-лепронин.**

2001-Астрахань, НИИ по изучению лепры

2001-Ющенко А.А. Аюпова А.К. Шатохина С.Н. Урляпова Н.Г. Дячина М.Н. Богданов Р.З. Способ диагностики активности лепрозного процесса. Патент 2170431. 2001.+ Проводят исследование сыворотки крови, при этом готовят смесь 0,1 мл сыворотки крови с 0,02 мл лепронина или лепрозина, инкубируют ее в течение 60 мин при комнатной температуре, наносят на поверхность предметного стекла в форме капель 20 мкл нативной сыворотки крови в качестве контроля и 20 мкл смеси, высушивают их при комнатной температуре, производят сравнительную микроскопию образцов и при наличии патологических структур треугольной формы в образце нативной сыворотки и отсутствии их в образце смеси диагностируют активный лепрозный процесс.

---

## **13-туберкулин**

1997-Екатеринбург, НИИ фтизиопульмонологии

1997-Науменко Е.С. Чуканов В.И. Гольдельман А.Г. Жовтяк Е.П. Берг Д.Е. Способ определения степени активности силикотуберкулеза. Патент 2079124. 1997. Сущность изобретения: исследуют методом поляризационной микроскопии жидкокристаллическую картину сыворотки крови, сравнивая две пробы с туберкулином и без него, определяя наличие характерных для силикотуберкулеза веерных, конфокально-полигональных текстур и жидкокристаллических линий. При их исчезновении в образце с туберкулином с полностью или частично диагностируется активный силикотуберкулез.

---

## **14-раствор Лизеганга**

1998-Санкт-Петербург, ВМА

1998-Макеев Б.Л. Кидалов В.Н. Способ определения степени магниточувствительности человека. Патент 2108581. 1998. Сущность изобретения: исследуют одну из жидких сред организма, например сыворотку крови, которую смешивают с раствором Лизеганга, измеряют время формирования колец в сыворотке до и после воздействия магнитным полем и при сокращении времени после воздействия относительно исходного до 30% полагают чувствительность слабой, от 31 до 50%-средней, более 50%-высокой.

---

### **-Исследование на совместимость.**

Исследуется совместимость организма с некоторым веществом (лекарством, продуктом питания, напитком). Производится сравнение структур кристаллизации исходной биожидкости (сыворотки) и биожидкости с добавленным тестируемым веществом. При нарушении структур диагностируется несовместимость.

2001-Виссарионов В.А. Позина Н.В. Карпова Е.И. Кононенко Е.В. Миронов Е.В. Мальчикова Л.П. Мальчиков И.А. Способ оценки воздействия инъектированного полиакриламидного геля на организм человека. Патент 2170432. 2001. В данной работе исследовалось добавление инъектированного полиакриламидного геля на кристаллизацию слюны. Дополнительно используется 10% спиртовой раствор яичного лецитина для моделирования биологического взаимодействия липидного матрикса клеточных мембран.

---

### **-Исследование биосовместимости.**

2011-Саратов, СГМУ

2011-Садьков М.И. Нугуманов А.Г. Гильмияров Э.М. Кизирова О.А. Сравнительная оценка биосовместимости базисных пластмасс. Врач-аспирант. 2011. т.47. № 4.4. с.633-638. Проведена сравнительная оценка биосовместимости безмономерной пластмассы «Acry-free» и мономерной пластмассы «Фторакс» неинвазивным методом по данным морфограмм ротовой жидкости. Установлены преимущества нового термопластического материала «Acry-free».

---

### **-Исследование тестовых растворов.**

В сыворотку добавляется некоторое вещество, которое уже содержится в сыворотке. Проводится серия экспериментов с различной концентрацией добавляемого вещества. На основе изменения структур кристаллизации судят о вкладе данного вещества в образование различных структур. Примером такого исследования является добавление хлорида натрия (соли) NaCl.

---

### **-Исследование качество препаратов**

2010-Украина, Харьков, Институт проблем криобиологии и криомедицины.

2010-Бондаренко О.Б. Дюбко Т.С. Марченко В.С. Изучение клиновидной дегидратации препарата АСД-2 с применением метода фрактального анализа. Материалы VI Междунар. научно-технич. конфер. «Актуальные вопросы теоретической и прикладной биофизики, физики и химии» (БФФХ-2010). Севастополь, 2010. т.2. Биофизика и биофизическая медицина. с.152-154.+ Метод дегидратации открытой капли применялся для контроля качества препарата АСД-2.

2012-Хабаровск, ДГУПС

2012-Бирзуль А.Н. Белковский П.В. Ленник Е.А. Микрокристаллизация как метод индикации активированных вод. Конференция. 2012. с.119. Тезиснографическим методом исследовалось изменение формы и размеров кристаллов NaCl при активации воды.

2013-Москва, фирма «Флобения». Проводилось исследование косметических кремов «Флобения» и их компонент (вода, эмульгатор, экстракты различных растений) методом открытой и закрытой капли. Так же проводились сравнительные кристаллографические исследования с кремами других производителей. <http://flobeenia.ru/issled.html>

---

## **-Исследование эффективности лекарства.**

2006-Шатохина С.Н. Зачем организму камни. Будь здоров. 2006. №6. с.25-28.

В работе исследовали, как на больных острым кандидозом влияет антигрибной препарат. Для проверки чувствительности патогенных грибов к данному препарату его добавляли к моче пациента, и если в полученной смеси формировались кристаллы солей, это подтверждало положительный эффект лекарства и целесообразность его назначения больному. Кристаллы солей «дотягиваются» до клеток гриба и «высаливают» их. Это подтверждает эффективность антигрибного препарата. Значит, он настолько снижает активность грибов, что они не могут противостоять «высаливанию».

---

## **2.5 История метода чувствительной кристаллизации.**

### **2.5.1 Rudolf Steiner и Ehrenfried Pfeiffer.**

#### **1925-Rudolf Steiner, Austria**

Рудольф Штейнер (Rudolf Steiner) (1861-1925) является основоположником антропософии, науке о духе. Он предложил метод «чувствительной кристаллизации» (sensitive crystallization) (тезиографический метод) для регистрации и изучения «эфирных сил» растений. Он считал, что дух управляет и влияет на кристаллизацию.

-Rudolf Steiner. Copper chloride crystallization of blood.

Когда Штайнер отметил, что ледяные кристаллы, которые образуются в зимний период на стеклах окон отличаются в цветочном магазине от тех, которые на окнах мясном магазине, он предложил Пфайффер и одной из его ранних последователей, Лили Колиско, что они эксперимент в лаборатории с образованием кристаллов в качестве средства демонстрации того, что он назвал его "образующие силы" в природе.

1931-Ehrenfried E. Pfeiffer (1899-1961) Родился в Мюнхене. Работал а США. Ehrenfried Pfeiffer был учеником Рудольфа Штейнера, с которым начал работать в 1920 году.



Рис. 2-5-1. Pfeiffer E.E.

Pfiffert развил две новые методики исследования и контроля качества различных веществ. Эти методики были объединены одной идеей-сделать визуальными результаты анализа, и назывались picture forming methods-PFM:

1-круговая хроматография, хромо-тест (chromo-test),

2-чувствительная кристаллизация, метод кристаллизации хлорида меди. Если в пересыщенный раствор хлорида меди добавить некоторую биожидкость, то структура выпавших кристаллов

отражает не только свойства самой соли, но и результат взаимодействия соли и биожидкости. Этот метод был назван «чувствительная кристаллизация».

Еще до своего приезда в США Пфейфер разработал в своей родной Швейцарии «чувствительный метод кристаллизации» для тестирования слабейших динамических усилий и свойств у растений, животных и человека, которые поддаются детектированию лабораторными методами. Доктор **Стейнер**, который читал серию чудесных лекций в силезском имении графа Кейзерлинга в 1920-х для агрономов на тему о падении продуктивности их урожаев, попросил Пфейфера найти реагент, который помог бы выявить то, что Стейнер называл «эфирными образующими силами» в живой материи. Через месяцы тестирования с использованием глауберовой соли, или сульфата натрия, и нескольких других химикалий Пфейфер обнаружил, что если раствор хлористой меди, к которому был добавлен экстракт живой материи, подвергнуть медленному выпариванию в течение четырнадцати-семнадцати часов, то получится форма кристаллизации, определяемая не столько природой, сколько качеством растения, из которого был получен экстракт. Согласно Пфейферу, те же образующие силы, присущие растению и действующие так, что придают практически ему форму и размер, могут сочетаться с жизненными силами роста, образуя форму кристаллической организации.

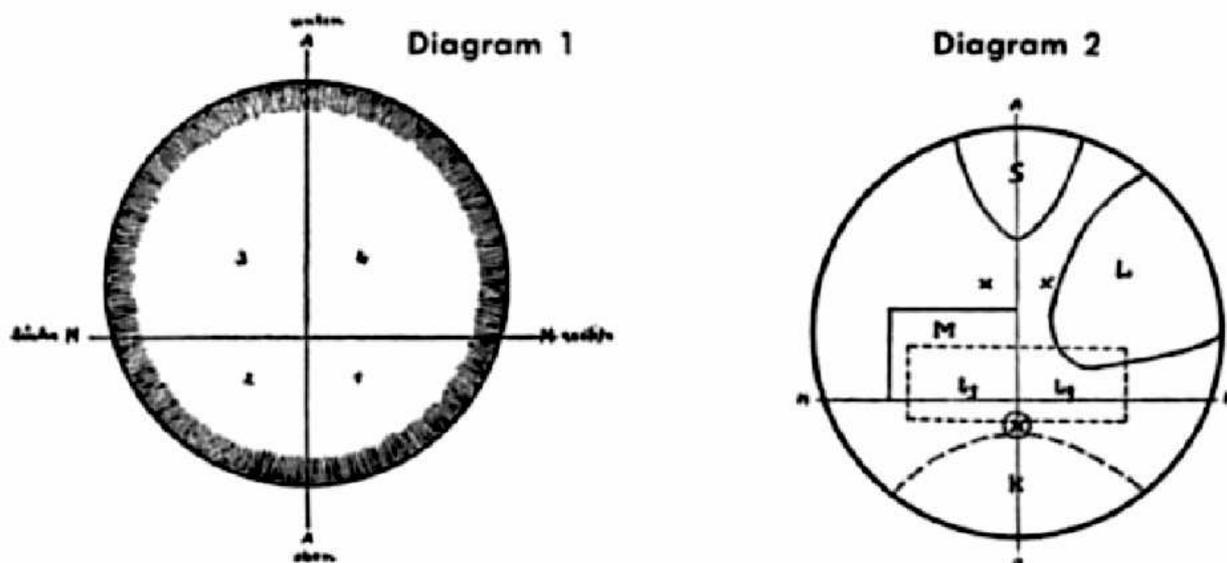
Доктор **Эрика Сабарт**, современный руководитель созданной Пфейфером лаборатории, продемонстрировала ряды чудесных кристаллизаций, выглядевших подобно экзотическим подводным кораллам. Она обратила внимание, что крепкое, сильное растение формирует красивую, гармоничную и четко выполненную кристаллическую организацию, насквозь просвечивающую. Та же кристаллизация, полученная от слабого или больного растения дает нечеткую" картину, демонстрирующую болезненность или мутные включения.

В 1937 году Pfeiffer уезжает в США и работает в Philadelphia's Hahnemann Medical College. В 1939 году ему была присуждена степень доктора медицины за развитие теории «Чувствительной кристаллизации». Этот метод он развил вместе с **Erica Sabarth**.

Начиная с 1925 года он вместе с Dr. George Miley он применил метод чувствительной кристаллизации для диагностики заболевания раком на основе анализа крови. На 1000 случаев наличия рака данный метод выявил 83%. В случае отсутствия рака данный метод выдал совпадение в 91% случаев. Для кристаллизации Pfeiffer использовал 5, 10 и 20% растворы хлорида меди. Раствор наливают в чашку Петри так, чтобы толщина слоя составляла 0,5 мм. Затем раствор помещается в кристаллизационную камеру, защищенную от внешних вибраций. Кристаллизация происходит при температуре 28-32 градуса. Продолжительность кристаллизации 14-18 часов.

Он проводил исследование по подбору оптимальных гомеопатических препаратов для пациентов. Если кристаллограмма сыворотки больного нормализовывалась при добавлении некоторого препарата, то препарат считался подходящим для данного больного.

Он исследовал взаимосвязь различных зон в капле с различными органами организма человека.



A-A = vertical axis; M-M = horizontal axis; the intersection of the A-A and M-M- axes = centre of gravity; numbers 1, 2, 3, 4 show four quadrants of the crystallization field; the hatched portion = peripheral zone; S = zone of the sexual organs; M = gastric zone; Lg = pulmonary zone; X = kidney points; s = throat zone; K = head zone; L = liver zone.

Рис. 2-5-2. Взаимосвязь различных зон в капле с различными органами организма человека.

Исследование крови человека в соответствии с его метод позволяет судить о физическом состоянии пациента и в некоторой степени также его психическом состоянии, особенно в определении наличия воспаления, туберкулеза, рассеянного склероза, рака и многих других болезней. Это не только дает возможность исследователю "читать" в кристаллизационной капле наличие заболевания, но и найти местоположение болезни в организме. Это позволяет предположить, что закристаллизовавшаяся капля отражает не только физическое состояние и все его патологические нарушения, но также, что она содержит в некотором смысле топографический образ тела, в котором мы можем созерцать, как в волшебном зеркале, все важные процессы.

1930-Pfeiffer E.: Kristalle. Orient-Occident Verlag, Stuttgart (1930)

1931-Pfeiffer E.E. Study of formative forces in crystallization. Naturw. Sektion. Goetheanum, Dornach. Switzerland. 1931.

1933-Pfeiffer E.E. Knauer I. La Cristallisation Sensible (The sensitive crystallization). L'Homeopathie Francaise. 1933. Paris.

1935-Pfeiffer E.E.: Empfindliche Kristallisationsvorgänge als Nachweis von Formungskraften im Blut, Emil Weise's Buchhandlung, Dresden, 1935.

1936-Pfeiffer E.E, **Sabarth E.** Sensitive Crystallization Processes. A Demonstration of Formative Forces in the Blood. Anthroposophic Press, Spring Valley, NY. 1936 (second printing 1975),

1938-Pfeiffer E.E. Ueber die Beeinflussung des Kristallisationsbildes des Kupferchlorids durch tuberkuloses Material, Munch. Med. Wchnschr. 1938, 1: 92.

1939-Pfeiffer, E.E. and Miley, G. Presentation at Third International Congress on Cancer Research in Atlantic City, NJ, June 6, 1939,

1960-Pfeiffer E.E. Formative Force in Crystallization. Anthroposophie 1960. p.453-460.

1968-Pfeiffer E.E, **Sabarth E.** Sensitive crystallization processes: A demonstration of formative forces in the blood, SteinerBooks. 1968. 108 p.

1975-Pfeiffer E.E, **Sabarth E.** Sensitive crystallization processes: A demonstration of formative forces in the blood, Anthroposophic Press, 1975 ASIN B00073467S. 61 p.

1975-Pfeiffer E.E, **Sabarth E.** Sensitive Crystallization Processes-as Demonstration of Formative Forces in the Blood. 2 ED. Anthroposophic Press, Spring Valley, New York, 1975.

1995-Ehrenfried E. Pfeiffer and **Erica Sabarth.** Journal of Anthroposophical Medicine. Volume 12, Nr.2, Summer. 1995.

2006-Pfeiffer E.E. Formative Forces in crystallization. 2006.

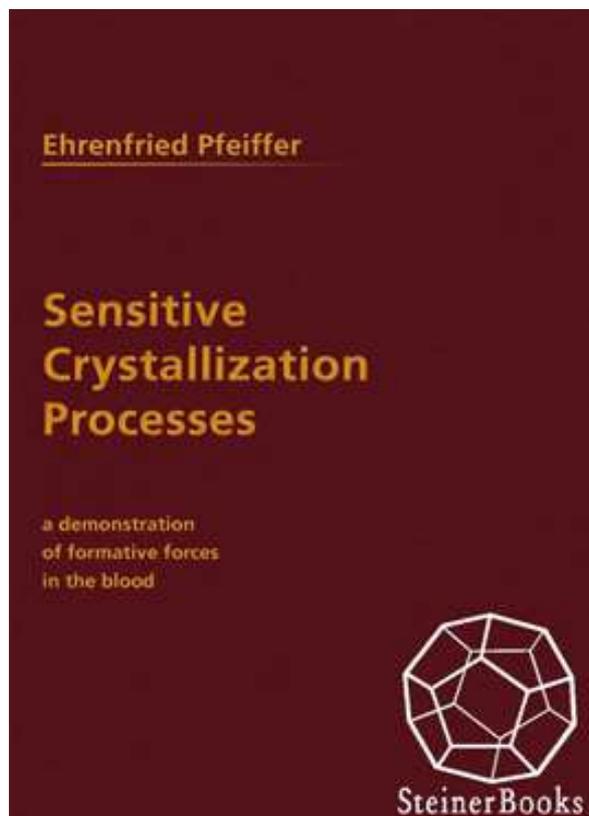


Рис. 2-5-3. Книга Pfeiffer чувствительная кристаллизация, издание 1968 года.

---

### 1913-Dornach-Switzerland

В Швейцарии, в городе Дорнах (Dornach) находится Гетеанум (Goetheanum)-Всемирный центр Антропософского движения, названный в честь Гете. В Гетеануме находится институт Forschungsinstitut am Goetheanum (Institute for Contextual Sciences).

<http://science.goetheanum.org>-сайт института

В институте имеется лаборатория по исследованию чувствительной кристаллизации (Laboratory for Sensitive Crystallization). Лаборатория существует с самого начала создания института в 1913 году. Одним из организаторов института является Rudolf Steiner.

С 1913 до 1925 года лабораторию возглавлял Rudolf Steiner.

С 1925 по 1937 год лабораторию возглавлял Ehrenfried E. Pfeiffer.

В лаборатории исследуется применение метода чувствительной кристаллизации в садоводстве, животноводстве, пищевой промышленности. Совместно с врачами проводятся исследования по применению метода чувствительной кристаллизации в медицине.

<http://science.goetheanum.org/sensitive-crystallization.345.0.html?&L=1>-сайт лаборатории.



Рис. 2-5-4. Установка для изучения процессов кристаллизации. Сама установка находится в помещении, которое полностью изолировано от окружающей среды.

С помощью установки исследовался процесс кристаллизации в зависимости от температуры, влажности, скорости обдувания воздухом. Для идентичности условий чашки Петри расположены симметрично по кругу внутри камеры. Через камеру продувается воздух с постоянной скоростью, температурой и влажностью, которыми можно управлять. В результате была достигнута высокая воспроизводимость результатов кристаллизации.

В лаборатории проводятся работы по различным направлениям.

### **1-Управление процессом кристаллизации.**

В 2006 году в Лаборатории началась работа над проектом по контролю и управлению параметрами чувствительной кристаллизации. Работа над этим проектом выполнялась по инициативе ARCADDI Association (Association pour la recherche sur la cristallisation avec additif). Эти исследования были временно приостановлены в 2012 году.

Этой работой руководит **Jean-Georges Barth**. В 1998 году он работал во Франции в городе Montbéliard, Laboratoire de Biochimie-Coagulation Centre hospitalier André Bouloche.

1990-**Barth J. G.**: Empfindliche Kristallisation. Krebs und Präkanzerose. Elemente der Naturwissenschaft 52: p.42-50, 1990

1992-Cocude M. **Barth J-G.** Bruyet B, François P. **1992.** La pneumoconiose des houilleurs et son suivi médical. La méthode des cristallisations sensibles au banc d'essai. Industrie Minérale Décembre: p.41-47, 1992.

1998-**Barth J.G.** Visual lecture crystallization pattern of cupric chloride with additives. Conference. Paris. 1998.

2010-Reiter, Günther & **Jean-Georges Barth (2010)**: Some general remarks on crystallization in the presence of additives. Elemente der Naturwissenschaft 92, S.39-61

2011-**Barth Jean-Georges, J. Roussaux, K. Suppan & S. Rosa dos Santos (2011)**: Crystallisation of a film of copper chlorid in the presence of additives. Elemente der Naturwissenschaft 94, S.69-99.



Рис. 2-5-5. Кристаллограмма чистого раствора хлорида меди без добавления других веществ.



Рис. 2-5-6. Тезиограмма зкстракта листа томата.

В лаборатории исследовалась зависимость структуры кристаллограммы от количества хлорида меди и количества исследуемой жидкости. Показано, что существует область оптимального соотношения концентраций, при которой кристаллограмма имеет наибольшую информативность.

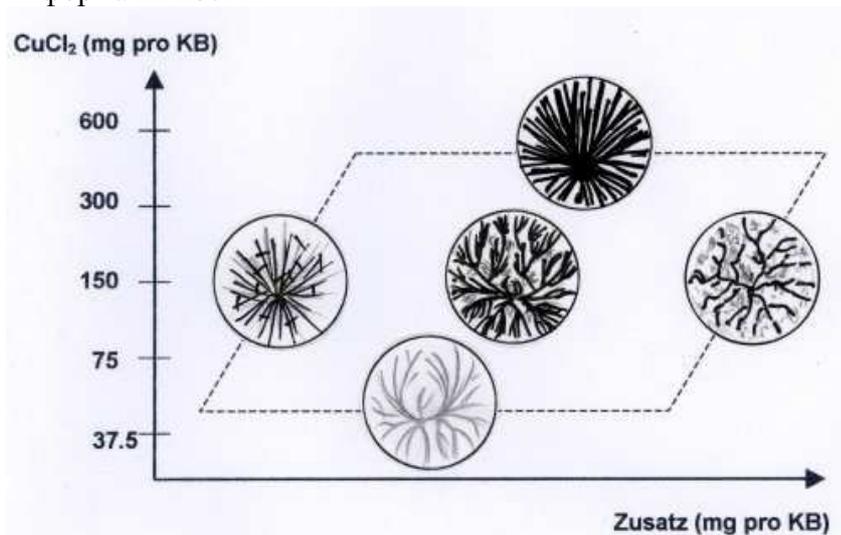


Рис. 2-5-7. Зависимость качества тезиограммы от количества хлорида натрия и исследуемого вещества.

В лаборатории исследовались два способа подготовки чашек Петри для кристаллизации. Способы очистки поверхности и придание поверхности стекла гидрофильных свойств. Первый способ состоял в использовании специальных химических реагентов для очистки стекла с последующим кипячением в воде. Второй способ состоял только из двух кипячений в дистиллированной воде в течении 10 и 20 минут. Исследования показали, что результаты кристаллизации практически не отличаются. Таким образом сделан вывод, что для очистки достаточно только кипятить в воде.

## 2-разработка новых методов кристаллизации.

В лаборатории разрабатываются новые методы кристаллизации.



Рис. 2-5-8. Кристаллограмма глюкогена полученная обычным методом путем кристаллизации в чашке Петри.

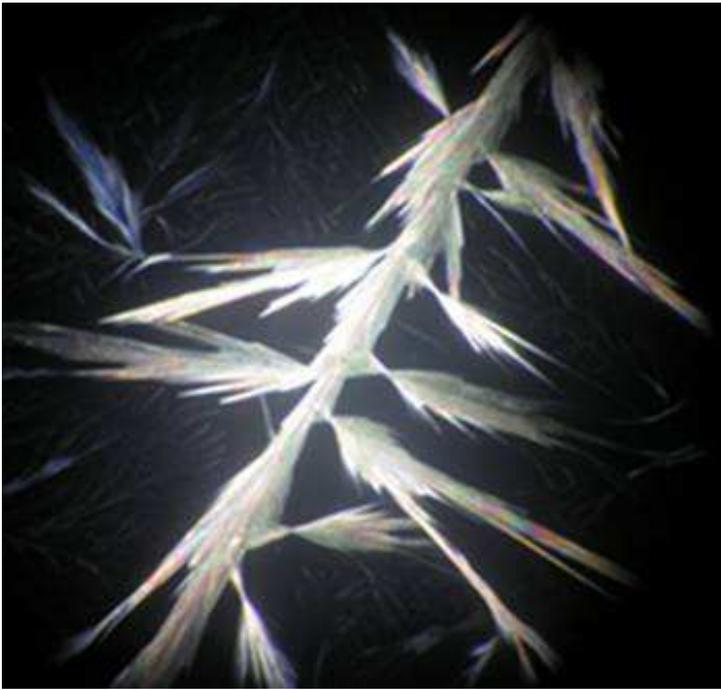


Рис. 2-5-9. Кристаллограмма того же вещества glycogen, полученная путем кристаллизации в тонком слое. При этом методе кристаллизации проявляется более тонкая структура кристаллов.

---

### **3-Исследование качества растительного масла.**

Hotho Gerard  
Waldburgen Beatix

Была исследована кристаллизация оливкового масла из Италии, Испании, Греции. Показано, что центрифугирование масла существенно ухудшает его качество.

---

### **4-Исследование качества молока методом кристаллизации (milk).**

Knijpenga Haijo  
Waldburger Beatrix  
Geier Uwe

Так же исследовалась кристаллизация крови коров.

1978-**Knijpenga H.**

Investigations on the product quality of lettuce by using the sensitive crystallization method. 1978.

1980-**Knijpenga H.**

Bildschaffende Methoden. In: BOCKEMUHL J.: Lebenszusammenhänge erkennen, erleben, gestalten. Naturwissenschaftliche Sektion der freien Hochschule für Geisteswissenschaft am Goetheanum, Dornach, p. 58-60.

1990-Mandera R. Ballivet C. **Knijpenga H.**

Untersuchungen mit der Methode der empfindlichen Kristallisation am Bilsenkraut (*Hyoscyamus niger*). Elemente der Naturwissenschaft No.52, p1-27.

1999-Ballivet, C. **Knijpenga, H.**, Bart, J-G. and Clad, R.  
Zur Empfindlichkeit der Methode der Kupferchloridkristallisation. Elemente der Naturwissenschaft. 70(1): p.1-32.

1998-Haijo **Knijpenga** (Dipl.-Chem.). Dr.med. Damian Quero.  
Blood investigation using the method of sensitive crystallization according to E. Pfeiffer. 1998.

2001-**Knijpenga, H.**

Einflüsse unterschiedlicher Behandlungen auf die biologische Wertigkeit von Kuhmilch-Untersuchungen mit der Methode der empfindlichen Kristallisation. Elemente der Naturwissenschaft 75 (2), p.48-60.

2009- Johannes Kahl, Nicolaas Busscher, Paul Doesburg, Gaby Mergardt, Machteld Huber, Angelika Ploeger. First tests of standardized biocrystallization on milk and milk products. European Food Research and Technology. May 2009, Volume 229, Issue 1, p.175-178. Кристаллизация молока методом открытой капли.

2005-**Geier, U.** Pflanzenorganbildtypen in Kupferchloridkristallisation und Steigbild. Lebendige Erde, Heft 5, Darmstadt. 2005.

2008-**Geier, U.**; Fritz, J. Grundlagen der Bildinterpretation in den bildschaffenden Methoden Kupferchloridkristallisation und Steigbild. In Vorbereitung. 2008.

### **Исследование тезиографии молока в других организациях.**

Контроль качества молока можно осуществлять методом тезиографии. Регистрируется форма и размер кристаллов хлорида меди в молоке.

1959-Merten D. Lagona H. Peters K.H. (Germany) Ueber Bestandteile der Milch als Loesungsgenossen bei der Kupferchlorid-Kristallisation. Proceedings of XV International Dairy Congress 1959. 3. p.1739-1742. Рассматривается вопрос контроля качества молока с помощью метода тезиографии.

2002-Франция, -Marie-Françoise est l'auteur, avec Miguel Angel Fernandez Bravo, de Cristaux sensibles - Contribution théorique et pratique à une science du vivant, Éditions du Fraysse, 384 p. 2002.

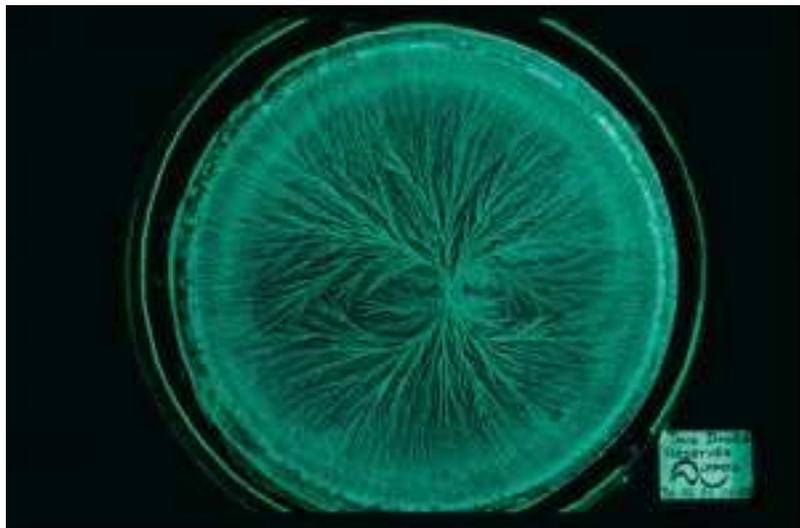


Рис. 2-5-10. Тезиограмма молока.

2013-Daniela Abel. (Technical University, Berlin, Germany) Evaluation of picture forming methods compared to standard analytical methods for detection of structural changes caused by different thermal and non-thermal treatments of raw bovine milk. 2013. 116 p. Dissertation. Рассматривается метод контроля качества молока с помощью метода чувствительной кристаллизации.+



Рис. 2-5-11. Тезиограмма молока.

---

## 5-Исследование крови методом чувствительной кристаллизации.

В лаборатории проводятся исследования кристаллизации крови.

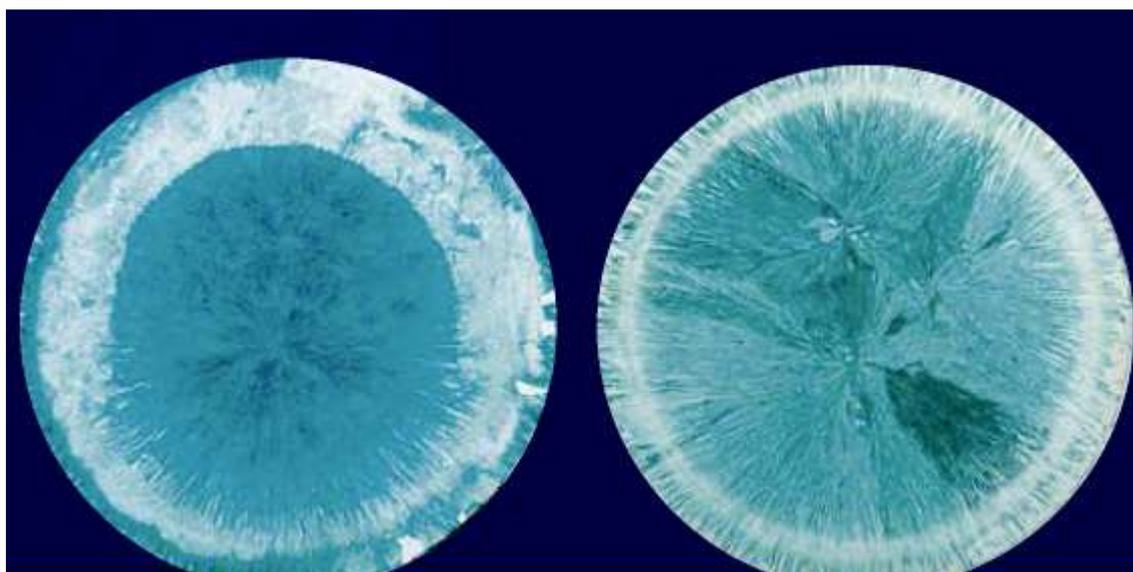


Рис. 2-5-12. Кристаллограммы чистого раствора хлорида меди ( $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) и раствора хлорида меди с добавлением гемолизата цельной крови.

Высказывается предположение, что расположение особенностей в поле кристаллизации соответствует заболеваниям различных органов.

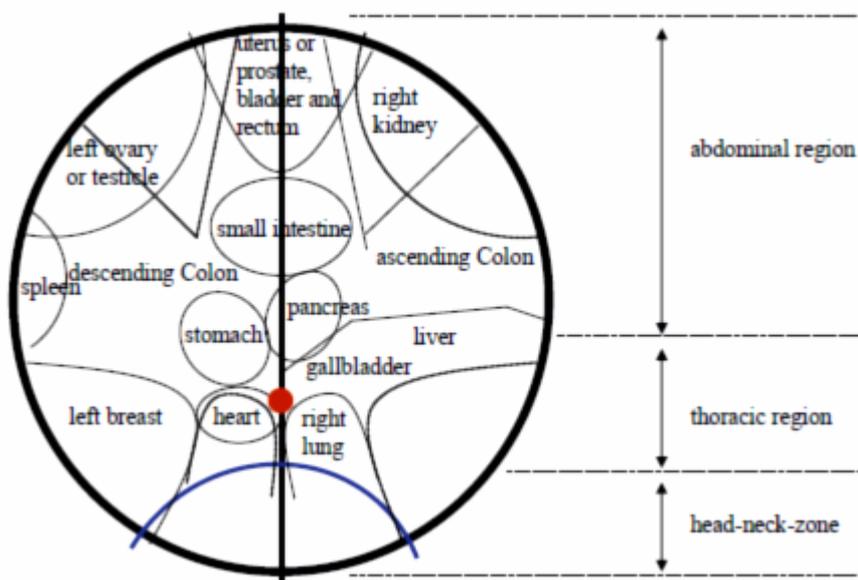


Рис.2-5-13. Соответствие различных мест на кристаллограмме заболеваниям различных органов.

1998-Haijo **Knijpenga** (Dipl.-Chem.). Dr.med. Damian Quero. **1998**

Blood investigation using the method of sensitive crystallization according to E. Pfeiffer. 1998.

## 2.5.2 Проект Дания-Германии-Нидерланды

Project 020E170/F-Financed by the Federal Ministry of Food, Agriculture and Consumer Protection(BMELV).

Европейский проект по стандартизации метода биокристаллизации на период с 2002 по 2006 год. В реализации проекта приняли участие три института:

1-Department of Organic Food Quality and Food Culture, University of Kassel, Nordbahnhofstrasse 1a, D-3721, Witzenhausen, Germany

2-Biodynamic Research Association Denmark, Denmark

3-Department of Healthcare and Nutrition, Louis Boik Instituut, The Netherlands.

### **1992-the Royal Veterinary and Agricultural University, Denmark**

**Department of Agricultural Sciences,**

**Andersen Lens-Otto,**

**Paulsen Marianne**

#### **Biodynamic Research Association Denmark (BRAD)**

1992-Andersen, J-O.**1992.**

Kobberklorid-krystallisationsmetoden kvalitativt og Kvantitativt. Candidate thesis. The Royal Veterinary and Agricultural University, Copenhagen, Denmark.

1998-Andersen,J-O. and Laursen, J. **1998.**

The technological aspects of biocrystallisation. In Cocude, M.(ed.), Crystallisation workshop. Paris 06/22/1998.Commission for Scientific and Technical Research on Safety and Health in the Extractive Industries, French Ministry of the Economy, Finance and industry, pp13-17.Paris.

1998-Andersen,J-O. Laursen, J. and Kölster, P.**1998.**

A refine Biocrystallization method applied in a pictomorphological Investigation of a polymer. Elemente der Naturwissenschaft. 68: 1-20.

1998--Henriksen C.B. Andersen J-O. Laursen J. & Nielsen A.A.: **1998.**

Computerized texture analysis of biocrystallograms for food quality evaluation.

Andersen,J-O, Henriksen, C.B. Laursen, J. and Nielsen, A.A.**1999.**

Computerized image analysis of biocrystallogram originating from agricultural products. Computers and Electronics in Agriculture. 22: 51-69.

2001-Andersen,J-O.**2001.**

Development and application of the biocrystallization method. PhD. Thesis. Department of Agriculture Science/ Section for Organic Farming. The Royal Veterinary and Agricultural University. Copenhagen, Denmark.

2001-**Andersen, J.-O.:** **2001.**

Development and application of the biocrystallization method. **Ph.D. thesis. 2001** Royal Veterinary and Agricultural University, Copenhagen, Denmark.

2001-**Andersen J.-O. (2001):**

Development and application of the biocrystallisation method. Biodynamic Research Association, Denmark, Report 1.

2001-Andersen,J-O, Kaack, K. Nielsen, M. Thorup-Kristensen, K. and Labourian, R. **2001.**

Comparative study between biocrystallization and chemical analyses of carrot (*Daucus carota* L.) grown organically using different levels of green manure. *Bio Agri. and Horti.* 19(1): 29-48.

2001-Andersen, J.-O. and Busscher, N. **2001.**

Effect of the different levels of mineral N and light intensity on the pictomorphological properties of barley (*Hordeum sativum*, var. Bartok), as examined by means of computerized image analysis. In J.-O. Andersen (ed.), *Development and application of the biocrystallization method.* PhD. Thesis. Department of Agriculture Science/ Section for Organic Farming. The Royal Veterinary and Agricultural University, pp127-139. Copenhagen, Denmark.

2001-Andersen, J.-O., Henriksen, C.B. and Laursen, J. **2001a.**

Effect of liquid-N-freezing on the pictomorphological properties of carrot extracts as examined by means of visual evaluation and computerized image analysis. In J.-O. Andersen (ed.), *Development and application of the biocrystallization method.* PhD. Thesis. Department of Agriculture Science/ Section for Organic Farming. The Royal Veterinary and Agricultural University, pp116-125. Copenhagen, Denmark.

2001-Andersen, J.-O., Henriksen, C.B. and Laursen, J. **2001b.**

Computerized image analysis of PVP-biocrystallograms. In J.-O. Andersen (ed.), *Development and application of the biocrystallization method.* PhD. Thesis. Department of Agriculture Science/ Section for Organic Farming. The Royal Veterinary and Agricultural University, pp107-115. Copenhagen, Denmark.

2003-Andersen J.-O., Huber M., Kahl J., Busscher N., Meier-Ploeger A. (2003):

A concentration matrix procedure for determining combinations of concentrations in biocrystallisation. In: *Elemente der Naturwissenschaft* 79, Heft 2, Dornach, Schweiz, S. 97-114.

2003-J. Kahl, J.-O. Andersen, N. Busscher, M. Huber, A. Meier-Ploeger (2003): Reproducibility and comparability of holistic methods to assess qualitative features of agricultural and food products. *Such is Life*, Lunteren, May 14-17.

2003-J. Kahl, N. Busscher, G. Mergardt, J.-O. Andersen, M. Huber, A. Meier-Ploeger (2003): Vergleichbarkeit von Qualitätsuntersuchungen mit den bildschaffenden Methoden (Kupferchlorid-Kristallisation). 7. Wissenschaftstagung zum Ökol. Landbau, Wien, February 24-26.

2003-N. Busscher, J. Kahl, G. Mergardt, J.-O. Andersen, M. Huber, A. Meier-Ploeger (2003): Vergleichbarkeit von Qualitätsuntersuchungen mit den bildschaffenden Methoden (Kupferchlorid-Kristallisation). 7. Wissenschaftstagung zum ökologischen Landbau, Wien.

2004-ahl, N. Busscher, G. Mergardt, J.-O. Andersen, M. Huber, A. Meier-Ploeger (2004): Bestimmung der Zeitabhängigkeit der Kristallisationsvorgänge bei der Kupferchloridkristallisation als eine Voraussetzung zur Validierung der Methode. *EdN*, 80, 85-94.

2004-N. Busscher, J. Kahl, J.-O. Andersen, M. Huber, G. Mergardt, M. Paulsen, P. Doesburg, A. Meier-Ploeger (2004): Characterization of the biocrystallisation method on selected plants using visual evaluation and computerized image analysis *Quality of organic production and its improvement*; Kaunas, Lithuania, October 14-15.

2004-J. Kahl, N. Busscher, M. Huber, J.-O. Andersen, S. Kromidas, A. Meier-Ploeger (2004): Validation of the biocrystallisation method on selected plants using computerized image analysis. *EUROANALYSIS XIII*, Salamanca, Spain, September 5-9.

2004-N. Busscher, J. Kahl, J.-O. Andersen, M. Huber (2004): Das Wesen der Validierung. *Forschertagung biologisch-dynamischer Landbau*, Denmark, June 10-13.

2004-J. Kahl, M. Huber, S. Kretschmer, J.-O. Andersen, N. Busscher, G. Mergardt, M. Paulsen, P. Doesburg, A. Meier-Ploeger (2004): Development of a validated tool for the visual evaluation of copperchloride crystallisation pattern for food quality analysis. DGQ-Jahrestagung, Potsdam, March 22-23.

2005-Andersen, J-O. **2005**.

Ability to resist degradation from stressful conditions as a quality indicator-A newly developed microwave heating test for biocrystallization. Proceeding of the 1st scientific FQH conference, Frick, Switzerland.

2005-J. Kahl, N. Busscher, G. Mergardt, J.-O. Andersen, P. Doesburg, M. Paulsen, M. Huber, A. Meier-Ploeger (2005): Potential and limitations of the biocrystallization method for different food samples. DGQ-Jahrestagung, Karlsruhe, March 14-15.

2005-J. Kahl, M. Huber, N. Busscher, S. Kretschmer, J.-O. Andersen, G. Mergardt, M. Paulsen, P. Doesburg, A. Meier-Ploeger (2005): Entwicklung der Biokristallisation für die Unterscheidung von Proben mittels computerunterstützter Texturanalyse und visueller Bildauswertung. Beiträge zur 8. Wissenschaftstagung zum Ökol. Landbau, Kassel, March 1-4, 563-564

2005-J. Kahl, N. Busscher, M. Huber, J.-O. Andersen, S. Kromidas, A. Meier-Ploeger (2005): FoodPicture a new screening method for the characterization of organic food. 17th Soil Association Annual Conference, Newcastle, UK, January 6-9.

2005-J. Kahl, N. Busscher, G. Mergardt, J.-O. Andersen, P. Doesburg, M. Paulsen, M. Huber, A. Meier-Ploeger (2005) Potential and limitations of the biocrystallization method for different food samples, DGQ-Jahrestagung, Karlsruhe, March 14-15.

2005-J. Kahl, N. Busscher, M. Huber, J.-O. Andersen, S. Kromidas, A. Meier-Ploeger (2005); FoodPicture a new screening method for the characterization of organic food. 17th Soil Association Annual Conference, Newcastle, UK, January 6-9.

2006-Andersen, J-O and Busscher, N. **2006**.

Computerised image analysis of biocrystallisation images. Elemente der Naturwissenschaft. In press.

2006--Huber, M. Andersen, J.O. Kahl, J. Busscher, J. Doesburg, P. Mergardt, G. Zalecka. A. Meelursarn. A. and Baars, E. 2006.

Development of a methodological instrument for visual evaluation of biocrystallisations, based on ISO-norms for sensory evaluation by a panel. Final report 2007, Louis Bolk Instituut, Driebergen, NL.

2006-N. Busscher, J. Kahl, J.-O. Andersen, M. Huber, G. Mergardt, A. Ploeger (2006). Das Verfahren der Biokristallisation und das Konzept der Selbstorganisation. EdN, 85, 93-103.

2007-Huber, M. **Doesburg, P. Andersen, J-O.** Paulsen, M. **Busscher, N.** Kahl, J. Mergardt, G. Kretschmer, S. Zalecka, A. Meelursarn, A. Baars, E. & Nierop, D. (2007).

Validation of Visual Evaluation of Biocrystallizations, Development of a Profiling instrument for Visual Evaluation by a Panel According to ISO-norms for Sensory Analyses. Triangle report nr. 5. Louis Bolk Institute, Department of Healthcare & Nutrition; Driebergen, The Netherlands.

2010-Nicolaas Busschera, Johannes Kahla, **Jens-Otto Andersen**, Machteld Huberc, Gaby Mergardta, **Paul Doesburgc**, Marianne Paulsenb & Angelika Ploegera.

**Standardization of the Biocrystallization Method for Carrot Samples.**

Biological Agriculture & Horticulture: An International Journal for Sustainable Production Systems

Volume 27, Issue 1, 2010. p.1-23. +

2010-Machteid Hubera, **Jens-Otto Andersen**, Johannes Kahlc, Nicolaas Busscher, Paul Doesburga, Gaby Mergardt, Sebastian Kretschmer, Aneta Zaleckad, Aumaporn Meelursarnd, Angelika Ploegerc, Dré Nierope, Lucy van de Vijvera & Erik Baarsa.

### **Standardization and Validation of the Visual Evaluation of Biocrystallizations.**

Biological Agriculture & Horticulture: An International Journal for Sustainable Production Systems  
Volume 27, Issue 1, 2010. p.25-40.+

Рассмотрены вопросы стандартизации метода биокристаллизации для контроля качества моркови в рамках Европейского сообщества. Отработана методика подготовки кристаллограмм и программно-аппаратное обеспечение для получения количественной оценки кристаллограмм.

---

## **2003-University of Kassel, Kassel, Germany**

**Department of Organic Food Quality and Food Culture,**

<https://www.uni-kassel.de/fb1/1agr/fachgebiete-einrichtungen/oekologische-lebensmittelqualitaet-und-ernaehrungskultur/prof-dr-agr-dr-hc-mult-angelika-ploeger/publikationen.html> литература

**Busscher Nicolas,**

**Kahl Johannes,**

**Mergardt Gaby,**

**Ploeger Angelika,**

**Meelursarn Aumaporn,**

**Kretschmer Meelursarn.**

1987-Kahl, J. 2006: Entwicklung, in-house validierung und Anwendung des ganzheitlichen Verfahrens Biokristallisation für die Unterscheidung von Weizen-, Möhren-und Apfelproben aus unterschiedlichem Anbau und Verarbeitungsschritten. Habilitation. Universität Kassel, Fachgebiet Ökologische Lebensmittelqualität und Ernährungskultur. Naturwissenschaftliche Sektion am Goetheanum (Hrsg.) 1987: Elemente der Naturwissenschaft 1 / 46, Dornach, Schweiz.

2003-**Busscher N.** Kahl J. Mergardt G. Anderssen J.-O. Huber M. Meier-Ploeger A. (2003): Vergleichbarkeit von Qualitätsuntersuchungen mit den Bildschaffenden Methoden (Kupferchlorid-Kristallisation). In: Freyer B. (Hrsg.): 7. Wissenschaftstagung zum Ökologischen Landbau. Ökologischer Landbau der Zukunft, Wien, S. 217-220.

2003-Busscher, N. Kahl, J. Mergardt, G. Andersen, J.-O. Huber, M. and Meier-Ploeger, A. 2003. Vergleichbarkeit von Qualitätsuntersuchungen mit den Bildschaffenden Methoden (Kupferchlorid-Kristallisation). In Beiträge zur Wissenschaftstagung zum Ökologischen Landbau: Ökologischer Landbau der Zukunft. University für Bodenkultur, pp 217-220. Wien, Austria.

2003-Kretschmer, S. 2003.

Establishing a scientific method according to principles of sensory analysis-for the visual evaluation of crystal pictures derived from copper chloride crystallisation. Master Thesis, Faculty of Organic Agricultural Science, University of Kassel.

2004-Kahl, J. Busscher, N. Mergardt, G. Andersen, J.O. Huber, M. and Meier-Ploeger, A.

2004. Bestimmung der Zeitabhängigkeit der Kristallisationsvorgänge bei der Kupferchloridkristallisation als eine Voraussetzung zur Validierung der Methode. Elemente der Naturwissenschaft. 80: 90-99.

2006-Kahl, J. 2006. Entwicklung, in-house Validierung und Anwendung der ganzheitlichen Methode Biokristallisation für die Unterscheidung von Weizen-, Möhren-und Apfelproben aus unterschiedlicher Herkunft. Habilitation thesis. Department of Organic Food Quality and Food Culture, University of Kassel.

2006-Kahl, J. Busscher, N. Mergardt, G. Meelursarn, A. and Ploeger, A. **2006**.  
The biocrystallization method for authenticity tests of organic crop products. Abstracts,  
the 2nd European conference-New approaches in food analysis. Pp10. Karlsruhe, Germany.

2006-**Busscher**, N. Kahl, J. Andersen, J.-O. Huber, M. Mergardt, G. Ploeger, A. **2006**.  
Das Verfahren der Biokristallisation und das Konzept der Selbstorganisation. Elemente  
der Naturwissenschaft 85, 93-101.

2007-Kahl, B. J. Mar. **2007**.

Entwicklung, in-house Validierung und Anwendung des ganzheitlichen Verfahrens Biokristallisation  
für die Unterscheidung von Weizen-,Möhren-und Apfelproben aus unterschiedlichem Anbau und  
Verarbeitungsschritten. **Professorial Dissertation**. Universität Kassel.+

2007-Wohlers, J. Kahl, J. Ploeger, A. **2007**.

Entwicklung der Methode Biokristallisation für Milchproben-Development of the biocrystallisation  
method for milk samples. In: Zwischen Tradition und Globalisierung-9. Wissenschaftstagung  
Ökologischer Landbau. Stuttgart, Germany, <http://orgprints.org/2014>, +

2008-Kahl, J. **Busscher**, N. Mergardt, G. Mäder, P. Dubois, D. Ploeger, A. **2008**.

Authentication of organic wheat samples from a long-term trial using biocrystallization. In: 16th  
IFOAM Organic World Congress. Modena,

2009-Kahl, J. **Busscher**, N. Doesburg, P. Mergardt, G. Huber, M. Ploeger, A.

First tests of standardized biocrystallization on milk and milk products. European Food Research and  
Technology **2009**. Volume 229. Number 1. May. P. 175-178.

2010-**Busscher** N, Kahl J, Doesburg P, Mergardt G, Ploeger A.

Evaporation influences on the crystallization of an aqueous dihydrate cupric chloride solution with  
additives. J Colloid Interface Sci. **2010** Apr 15;344(2):556-62. doi: 10.1016/j.jcis.2009.12.045. Epub  
2010 Jan 4.

2010- Huber M, Andersen J.O., Kahl J., et al. Standardization and validation of the visual evaluation  
of biocrystallisations. Biological Agriculture and Horticulture. 2010; 27: p.25-40.

2010- Busscher N., Kahl J., Andersen J.O., et al. Standardization of the biocrystallization method for  
carrot samles. Biological Agriculture and Horticulture. 2010; 27: p.1-23.

---

### **1998-Aumaporn Meelursarn**

Statistical evaluation of texture analysis from the biocrystallization method. **1998**

2006-Meelursarn, A. **2006**

Statistical evaluation of texture analysis from the biocrystallization method: Effect of image  
parameters to differentiate samples from different farming systems. Ph.D. thesis,  
**Dissertation**.Universität Kassel. Dissertation.p. 202. +

2006-Meelursarn A. Ststistical Evaluation of Texture Analysis from the Biocrystallization Method:  
Effect of Image Parameter to Differentiate Samples from Different Farming Systems. Ph. D/ Thesis.  
(Dissertation). University of Kassel. Department of Organic Food Quality and Food Culture.  
Witzenhausen. 220.

---

2003-A. Meier-Ploeger, J. Kahl, N. Busscher, G. Mergardt, J. Strube, G. Mende, C. Negendank, P. Stolz, B. Böhm, B. Köhl-Gies, B. Staller, M. Merschel, A. Werries, G. Rahmann, K. Weirauch, D. Treutter, A. Degert, and S. Kromidas, (2003):

Ganzheitliche Untersuchungsmethoden zur Erfassung und Prüfung der Qualität ökologischer Lebensmittel: Stand der Entwicklung und Validierung

(Status Quo and validation of holistic methods for the differentiation of organically grown from conventionally grown food).

2003-J. Kahl, N. Busscher, G. Mergardt, J.-O. Andersen, M. Huber, A. Meier-Ploeger (2003): Vergleichbarkeit von Qualitätsuntersuchungen mit den Bildschaffenden Methoden (Kupferchlorid-Kristallisation). 7. Wissenschaftstagung zum Ökol. Landbau, Wien, February 24-26.

2003-N. Busscher, J. Kahl, G. Mergardt, J.-O. Andersen, M. Huber, A. Meier-Ploeger (2003): Vergleichbarkeit von Qualitätsuntersuchungen mit den Bildschaffenden Methoden (Kupferchlorid-Kristallisation). 7. Wissenschaftstagung zum ökologischen Landbau, Wien.

2004-J. Kahl, N. Busscher, G. Mergardt, J.-O. Andersen, M. Huber, A. Meier-Ploeger (2004): Bestimmung der Zeitabhängigkeit der Kristallisationsvorgänge bei der Kupferchloridkristallisation als eine Voraussetzung zur Validierung der Methode. EdN, 80, 85-94.

2004-N. Busscher, J. Kahl, J.-O. Andersen, M. Huber, G. Mergardt, M. Paulsen, P. Doesburg, A. Meier-Ploeger (2004): Characterization of the biocrystallisation method on selected plants using visual evaluation and computerized image analysis Quality of organic production and its improvement; Kaunas, Lithuania, October 14-15.

2004-J. Kahl, M. Huber, S. Kretschmer, J.-O. Andersen, N. Busscher, G. Mergardt, M. Paulsen, P. Doesburg, A. Meier-Ploeger (2004): Development of a validated tool for the visual evaluation of copperchloride crystallisation pattern for food quality analysis. DGQ-Jahrestagung, Potsdam, March 22-23.

2005-J. Kahl, N. Busscher, G. Mergardt, J.-O. Andersen, P. Doesburg, M. Paulsen, M. Huber, A. Meier-Ploeger (2005): Potential and limitations of the biocrystallization method for different food samples. DGQ-Jahrestagung, Karlsruhe, March 14-15.

2005-J. Kahl, M. Huber, N. Busscher, S. Kretschmer, J.-O. Andersen, G. Mergardt, M. Paulsen, P. Doesburg, A. Meier-Ploeger (2005): Entwicklung der Biokristallisation für die Unterscheidung von Proben mittels computerunterstützter Texturanalyse und visueller Bildauswertung. Beiträge zur 8. Wissenschaftstagung zum Ökol. Landbau, Kassel, March 1-4, 563-564

2005-J. Kahl, N. Busscher, G. Mergardt, J.-O. Andersen, P. Doesburg, M. Paulsen, M. Huber, A. Meier-Ploeger (2005): Potential and limitations of the biocrystallization method for different food samples, DGQ-Jahrestagung, Karlsruhe, March 14-15.

2006-N. Busscher, J. Kahl, J.-O. Andersen, M. Huber, G. Mergardt, A. Ploeger (2006): Das Verfahren der Biokristallisation und das Konzept der Selbstorganisation. EdN, 85, 93-103.

2007-G. Mergardt (2007): Vorstellung der Ergebnisse- Ringversuch-. Arbeitstreffen Bildschaffende Methoden, Louis Bolk Instituut, Driebergen, April 26-27.

2008-J. Kahl, N. Busscher, G. Mergardt, A. Ploeger (2008): Application of standardised biocrystallization on milk and butter samples. In: Cultivate the future based on science, (eds.) T.

- Alföldi et al., Proceedings of the 2st Scientific conference of the International Society of Organic Agriculture Research (ISO FAR), Digital Print & copy, Modena/I
- 2008-J. Kahl, N. Busscher, G. Mergardt, P. Mäder, D. Dubois, A. Ploeger (2008): Authentication of organic wheat samples from a long-term trial using biocrystallization. In: Cultivate the future based on science, (eds.) T. Alföldi et al., Proceedings of the 2st Scientific conference of the International Society of Organic Agriculture Research (ISO FAR), Digital Print & copy, Modena/I
- 2008-G. Mergardt (2008): Vorstellung der Ergebnisse- Ringversuch-. Arbeitstreffen Bildschaffende Methoden, Goetheanum, Dornach, April 23-24.
- 2009-J. Kahl, N. Busscher, P. Doesburg, G. Mergardt, M. Huber, A. Ploeger (2009): First tests of standardized biocrystallization on milk and milk products. European Food Research and Technology: Volume 229, Issue 1(2009), Page 175
- 2010-G. Mergardt (2010): Urteilsbildung bei der Kupferchloridkristallisation am Beispiel von Weizenproben des Ringversuches. Arbeitstreffen Bildschaffende Methoden, Hof Wiesengut, Institut für organischen Landbau, Bonn, April 22-23.
- 2010-N. Busscher, J. Kahl, J.-O. Andersen, M. Huber, G. Mergardt, P. Doesburg, M. Paulsen, A. Ploeger (2010): Standardization of the biocrystallization method for carrot samples. BAH, 27 (1), 1-23.
- 2010-M. Szulc, J. Kahl, N. Busscher, G. Mergardt, P. Doesburg, A. Ploeger (2010): Discrimination between organically and conventionally grown winter wheat farm pair samples using the copper chloride crystallisation method in combination with computerised image analysis. COMPAG, 74, 218-222.
- 2010-M. Huber, J.-O. Andersen, J. Kahl, N. Busscher, P. Doesburg, G. Mergardt, S. Kretschmer, A. Zalecka, A. Meelursarn, A. Ploeger, D. Nierop, L. van de Vijver, E. Baars (2010): Validation of the Visual Evaluation of Biocrystallizations. Development of a reliable and valid instrument for visual evaluation according to ISO-Norms for sensory analyses. BAH, 27 (1), 25-40.
- 2010-N. Busscher, J. Kahl, P. Doesburg, G. Mergardt, A. Ploeger (2010): Evaporation influences on the crystallization of an aqueous dihydrate cupric chloride solution with additives. JCIS, 334(2) 556-562.
- 2010-M. Huber, J.-O. Andersen, J. Kahl, N. Busscher, P. Doesburg, G. Mergardt, S. Kretschmer, A. Zalecka, A. Meelursarn, A. Ploeger, D. Nierop, L. van de Vijver, E. Baars (2010): Validation of the Visual Evaluation of Biocrystallizations. Development of a reliable and valid instrument for visual evaluation according to ISO-Norms for sensory analyses. BAH, 27 (1), 25-40.
- 2013-Kahl, J., Busscher, N., Hoffmann, W., Mergardt, G., Clawin-Raedecker, I., Kiesner, Ch. & Ploeger, A. (2013): Development and Performance of Crystallization with Additives Applied on Different Milk Samples, Abstrakt, Food Analytical Methods 6 (6)
-

## 2009-Louis Bolk Instituut (LBI)-Netherlands

Department of Healthcare and Nutrition,  
Doesburg Paul,  
Huber Machteld,

2009-Doesburg, P. Huber, M. Vijver, L.

Inventorisation LBI crystallization work. 2009. Louis Bolk Instituut, Driebergen, the Netherlands, [www.louisbolk.org/downloads/2272.pdf](http://www.louisbolk.org/downloads/2272.pdf) +

2013-Doesburg, P. Nierop, A. F. 2013. Development of a structure analysis algorithm on structures from  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  crystallization with agricultural products. Computers and Electronics in Agriculture 90 (2013), p.63-67.

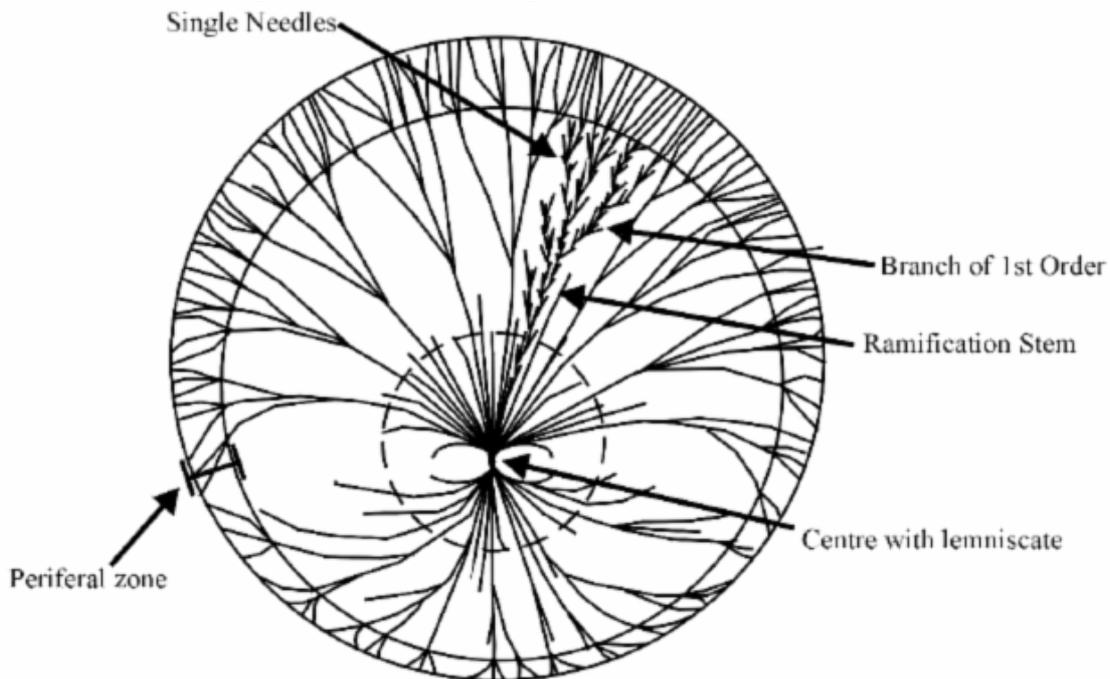


Рис. 2-5-14. Выделение зон на кристаллограмме.



Рис. 2-5-15. Кристаллограмма кофе.

## 2.5.3 Работы по методу чувствительной кристаллизации в разных странах.

### 2.5.3.2 Франция

#### 1986-Франция-Marie Françoise Tesson

Французская исследовательница Maria Franscoise Tesson с 1986 года занимается применением метода чувствительной кристаллизации для контроля качества сельскохозяйственной продукции.

-Marie-Françoise est l'auteur, avec Miguel Angel Fernandez Bravo, de Cristaux sensibles-Contribution théorique et pratique à une science du vivant, Éditions du Fraysse, 384 p. 2002.

#### 1991-Oenocrystal-Puy L'Eveque-France

В лаборатории THIOLLET организуется научно-исследовательский отдел, занимающийся исследованием метода чувствительной кристаллизации. В 2012 году на основе отдела организуется CENTRE DE RECHERCHES ET D'ETUDES QUALITATIVES SOUS LE NOM D'OENOCRISTAL.

<http://cms.wifeo.com/histoire-de-la-cristallisation-sensible.php>

Кристаллизация проводится в чашке Петри диаметром 11 см. В чашку наливается раствор, содержащий 2 мл раствора хлористого аммония и 2,5 мл бидистиллированной воды, и исследуемое вещество. Затем чашка высушивается в течении 17 часов в термошкафу при температуре 28 градусов и влажности 58,0. Проводились исследования меда, вина и различной сельскохозяйственной продукции.

#### 1994-Montpellier-France

Marie-Therese Piva

1994-Piva, M-T.Lumbroso.S. Sieso,V. Monnin. E. Mion, H. Blanc, F. and Mayde Bornier, B. 1994. Cupric chloride crystallization with human blood study of pictures obtained in different pathologies. Elemente der Naturwissenschaft. 1994. 61(2):25-39.

1998-Piva, M-T. 1998. General principles-indication of risk. In Cocude, M. (ed.), Crystallisation workshop Paris 06/22/1998.Commission for Scientific and Technical Research on Safety and Health in the Extractive Industries, French Ministry of the Economy, Finance and industry, pp30-34.Paris.

1995-Франция

1995-Le Gia, V. 1995. Extraction de paramètres de texture d'images de croissance dendritique. Doctoral Thesis. Lime, UJF/IUT de Grenoble, France. 172p.

1995-Le Gia, V. Teisseron, G. Michel, M.C. and Cauffet, G. 1996. Application of texture analysis for the crystallization image characterization. In Grossmann et al. (eds). Proceeding from the third European research symposium: image analysis for pulp and paper research and production, pp 1-9. Stockholm, Sweden 1995.

1998-Teisseron, G. and Newmann, R.1998. Processing and analysis of crystalline growth-case of cupric chloride. In Cocude, M. (ed.), Crystallisation workshop Paris 06/22/1998.Commission for Scientific and Technical Research on Safety and Health in the Extractive Industries, French Ministry of the Economy, Finance and industry, p.17-19.Paris.

**Crystallisation workshop Paris 06/22/1998.Commission for Scientific and Technical Research on Safety and Health in the Extractive Industries, French Ministry of the Economy, Finance and industry.**

**22 мая 1998 года в Париже состоялась конференция, посвященная методу чувствительной кристаллизации-crystallisation Workshop. Организовало конференцию Французское министерство экономики, финансов и промышленности.**

1998-Cocude, M. **1998**. Introduction in crystallization workshop. In Cocude, M. (ed.), Crystallisation workshop Paris 06/22/1998. Commission for Scientific and Technical Research on Safety and Health in the Extractive Industries, French Ministry of the Economy, Finance and industry, pp1-2. Paris.

1998-Barth, J-G. **1998**. Visual lecture of crystallisation patterns of cupric chloride with additives. In Cocude, M. (ed.), Crystallisation workshop Paris 06/22/1998. Commission for Scientific and Technical Research on Safety and Health in the Extractive Industries, French Ministry of the Economy, Finance and industry, pp13-17. Paris.

### **1998-Grenoble-France**

George Tiesseron and Richard Neumann

Processing and analysis of crystalline growth. Case of Cupric Chloride

2013-Victor Sieso

Medical prospective utilisation of copper chloride crystallization in the presence of blood. 2013

### **2011-Sollies Pont-Christian Marcel-France**

Французский специалист Christian Marcel-занимается контролем качества вина с помощью метода чувствительной кристаллизации.

<http://www.vinimage.com>-сайт Christian Marcel, посвященный теме кристаллизации вина.

<http://www.winethegreenrevolution.com/knowledge/oenology/sensitive-crystallization>

-Christian Marsel, Sensitive Crystallization: Visualizing the Qualities of Wines. 2011.

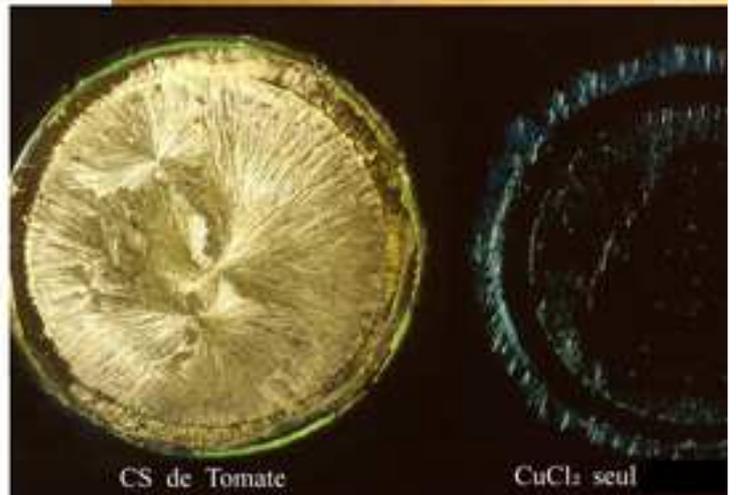
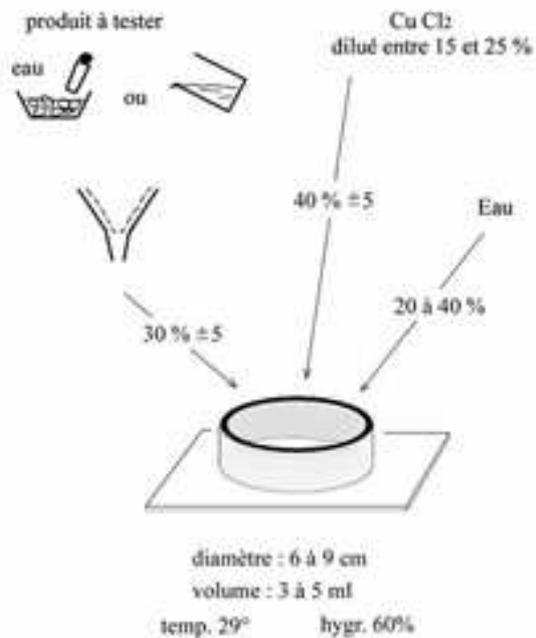
2007-Joseph Ligné

Joseph Ligné-занимается исследованием метода чувствительной кристаллизации в применении к гомеопатии.

2007-Cristallisations Sensibles et Homeopathy. Les Cristallisations Sensibles appliquées aux hautes dilutions. 2007

## CRISTALLISATIONS SENSIBLES

### Protocole traditionnel



### Planche 1-1

Рис. 2-5-16. Стандартная схема чувствительной кристаллизации.

При проведении чувствительной кристаллизации требуется довольно большое количество контролируемого вещества. При исследовании гомеопатических препаратов концентрация действующего вещества очень маленькая.

# Dessins obtenus avec des élixirs mères

## Préparation d'un élixir floral



Infusion solaire



cognac à 40°

50%

50%

Elixir mère

filtration

cognac - eau à 50/50

6 à 10 %

Elixir Floral

filtration

0,3 à 0,5 % d'IS

49,6 % d'eau

50 % de cognac

time 20° maxi

Рис. 2-5-17. Модифицированная процедура кристаллизации.

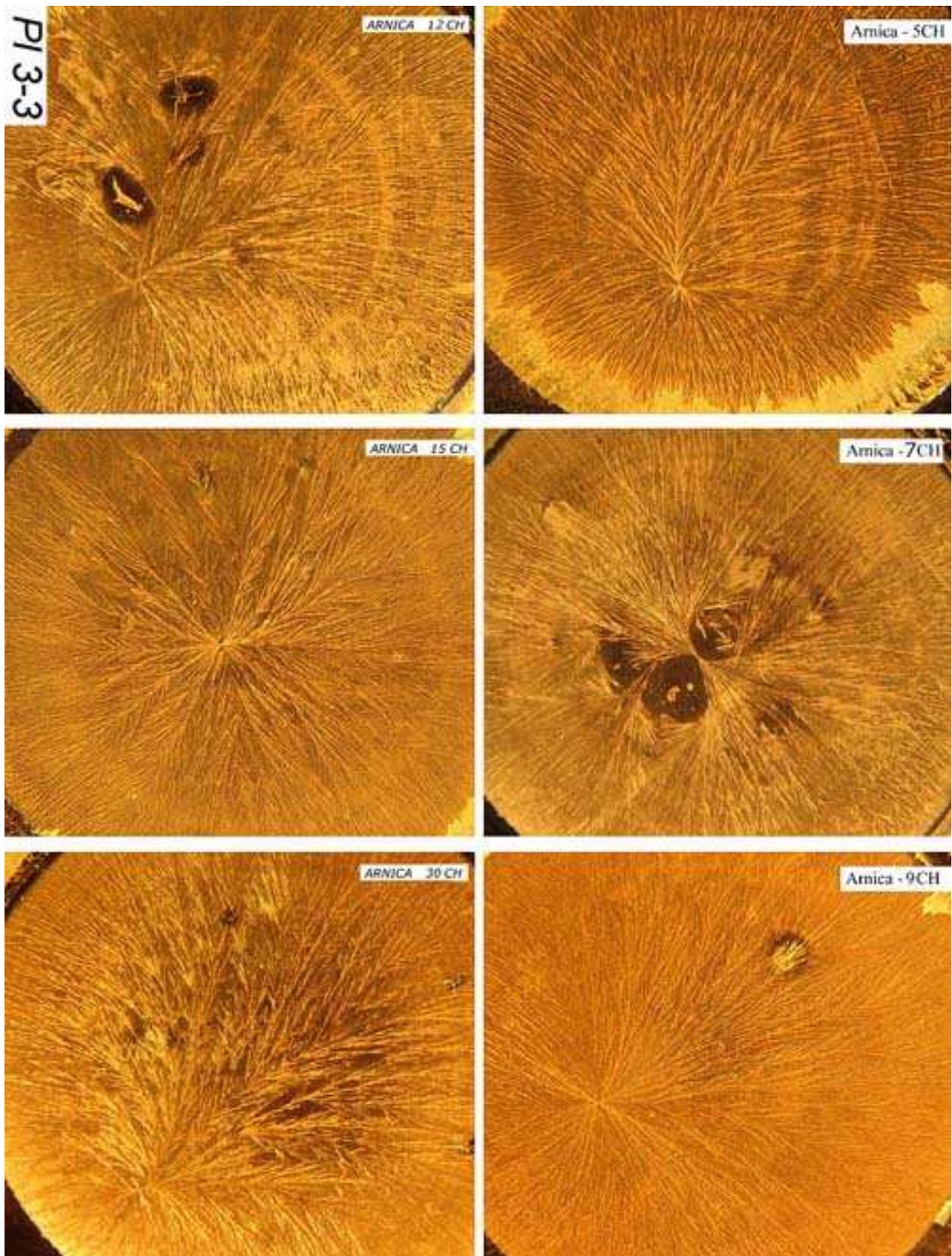


Рис. 2-5-18. Изменение кристаллизации при постепенном разведении 5, 7, 9, 12, 15, 30С.

#### 1986-Франция-Marie Françoise Tesson

Французская исследовательница Maria Franscoise Tesson с 1986 года занимается применением метода чувствительной кристаллизации для контроля качества сельскохозяйственной продукции.

-Marie-Françoise est l'auteur, avec Miguel Angel Fernandez Bravo, de Cristaux sensibles-Contribution théorique et pratique à une science du vivant, Éditions du Fraysse, 384 p. 2002.

**Исследование действия музыки на процесс кристаллизации.**

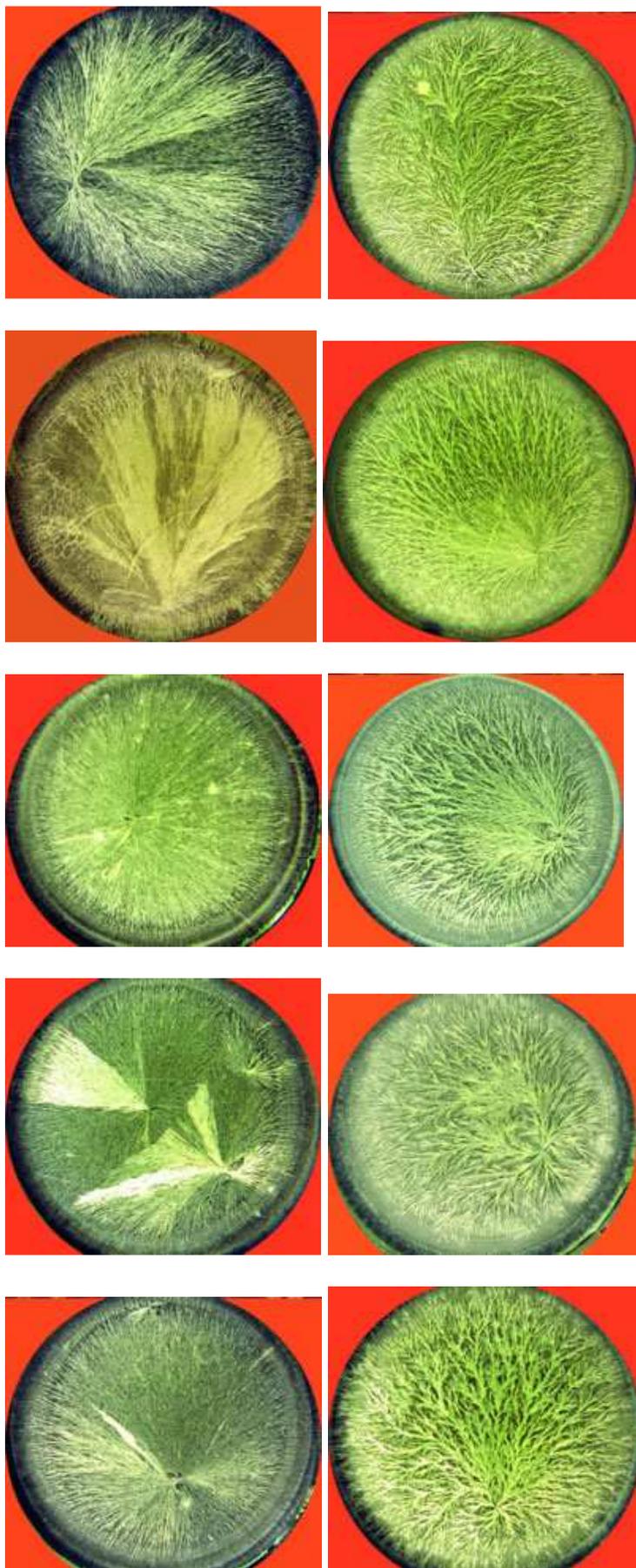


Рис. 2-5-19. Результат кристаллизации до и после обработки музыкой.

---

### 2.5.3.3 Индия

#### 1980-Nagpur-India

1980-**Quadeer A.** Crystallization test for detection of malignancy. J. Anat. Soc. Ind. 1980. 29.2.

1994-Индия-Department of Otolaryngology, Medical College and Hospital, Rohtak, India.

Gulati SP, Sachdeva OP, Sachdeva A, Adlakha RP, Kakkar V.

Crystallization test for the detection of head and neck cancer. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1994 Sep-Oct;56(5):283-6.

2013-Индия-Medical College-Aurangabad

-Sanobar I. Shaikh, Deepak N.kawale, Chaya V.Diwan, Abdul **Quadeer**, Aruna R Kharkar

Crystallization test for the detecting of malignancy of the female genital tract. International Journal of Basic Medical Science. October 2012. Vol.3. Issue.4. p.118-124. +

-Sanobar I. Shaikh, Deepak N.kawale, Chaya V.Diwan, Abdulquadeer, Aruna R Kharkar

Crystallization test for the detecting of malignancy of the female genital tract. International Journal of Basic Medical Science. V.4. Issue 3. 2013 September.

Методика тестирования. Каплю крови пациента капали на фильтровальную бумагу и высушивали. Затем каплю высушенной крови (размером 1 см) вырезали и растворяли в 8 мл дистиллированной воды. Четыре капли этого раствора добавили к 10 мл 20% профильтрованного раствора хлорида меди и перемешивают. Полученный раствор выливают в чашку Петри диаметром 10 см и высушивают. Для контроля готовят две чашки Петри. Одна чашка с отфильтрованным раствором хлорида меди, и вторая чашка с кровью здорового человека. Чашки Петри помещали в кристаллизационную камеру и высушивали при температуре 32 градуса в течении 19 часов. Было проведено обследование 250 пациентов больных раком и 50 здоровых пациентов. Точность диагностики составляла 98%.

#### 2013-India

2013-Sarode SC, Sarode GS, Barpande S, Tupkari JV.

Efficacy of crystallization test for screening of oral squamous cell carcinoma with clinico-pathological correlation. Indian J Dent Res. 2013 Jul-Aug; 24(4): p.464-7. doi: 10.4103/0970-9290.118398.

2013-Sarode SC, Sarode GS, Barpande S, Tupkari JV.

Efficacy of crystallization test for screening of oral squamous cell carcinoma with clinico-pathological correlation. Indian J Dent Res 2013; 24: p.464-7

---

### 2.5.3.4 Разные страны.

#### 1936-Michaud F.

#### 1939-Vermont-Canada

1939-Morris Daniel Luzon. Morris Carol Tilden. Specific Effects of certain Tissue Extracts on the Crystallization Pattern of Cupric Chloride. Journal of Physical Chemistry. Vol.43. No.5. May 1939. 623-629.

1941-Morris D.L. and Morris C.T. The modification of cupric chloride crystallization pattern by traces of proteins. J. of Biological Chemistry. 1941. 141. 515-520. +

#### 1940-McGill University-Monreal-Canada

1940-Gruner O.C. Experience with the Pfeiffer crystallization method for the diagnosis cancer. Canadian Med Assoc. J. 1940. Aug. 43 (2). P.99-106. +

#### 1940-Gruner O.C.-Vancouver-Canada.

1940-Gruner, O. C.: Experience with the Pfeiffer crystallization method for the diagnosis of cancer, *Canad. M. Ass. J.* 1940, 43: p.99.

1942-Gruner, O. C.: *A Study of the Blood in Cancer*, Montreal, Renouf Publ. Company, 1942, ch. ii, p. 17.

1946-Gruner, O. C.: *The Blood in Cancer*, 2nd edition, Montreal, Renouf, 1946, p.83.

1943-Coltman, H. B.: The Pattern of a Dried Drop of Blood in Malignancy, *Hahnemannian Monthly*, 78: p.299-307, 1943.

Было проведено исследование 122 пациентов больных раком и диагноз подтвердился в 90%. При обследовании 35 здоровых пациентов правильный диагноз составил 91%.

---

### **1942-Runwell Hospital-England**

R. Ström-Olsen, M.D. B.Sc, D.P.M. Physician Superintendent

E. de C. Kite, M.B. Ch.B. LL.B. Late House Physician to the Hospital

The Sodium Chloride Crystallization Test and its Relation to the Blood-C.S.F. Barrier

The British Journal of Psychiatry (1942) 88: 407-414 doi: 10.1192/bjp.88.372.407

---

### **1954-Fride Bessenich-Switzerland**

1949-Bessinich. F. Goethe in unserer Zeit. (Goethe in our time). Editor: Natural Science Section, Goetheanum, Dornach, Switzerland. 1949.-Содержит результаты, полученные с экстрактами растений.

1954-Bessenich F. Der Kristallisation Test (The crystallization Test). *Weleda Nachrichten*. No. 66. 1954.

1960-Bessenich F. Zur Method der Empfindlichen Kristallisation. *Naturwissenschaftliche Sektion am Goetheanum*. Dornach. 1960.

Фрид Бессиних применил метод чувствительной кристаллизации для исследования крови для диагностики различных заболеваний. Он обследовал 25.000 пациентов и показал, что диагностику заболеваний можно проводить на ранних стадиях до появления симптомов заболевания.

---

### **1964-Netherlands**

Голландский ученый Daems провел кристаллографическое исследование крови. Он проводил кристаллизацию  $\text{CuCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$  с добавлением гемолизированной крови. Были выявлены различия в форме кристаллов, полученных в присутствии крови здоровых людей, и больных с гипертрофией и карциномой простаты.

1963-Daems W. F. Thesigrafie / *Chem. courant*. 1963, 1970, 1977.

1964-Daems W. F. Crystallography / *Chem. courant*. 1964. Vol. 63, p.15-17.

1965-Daems W. F. Thezigraphic analysis / *Biol. chem.* 1965. №9. p.4-5.

1966-Germany

Holleman. Ein Beitrag zum Verstaendnis der Empfindlichen Kristallization. *Elemente der Natur*. 4. S.24. 1966. *Philos. Anthropol. Verlag am Goetheanum*. Dornach. Schweiz. В работе исследовалась чувствительная кристаллизация.

1967-Williams H.V. (USA) The sensitive blood crystallization test in practice. *J. American Institute Homeopath.* 1967 Mar-Apr. 60(3), p.107-109.

1971-Russel D.H.

---

### **1991-Forschungsinstitut für Vitalqualität fiv, Ackerstrasse, CH 5070 Frick.-Switzerland**

Ursula Balzer-Graf-агроном, занимается применением метода чувствительной кристаллографии экстрактов растений для контроля качества сельскохозяйственной продукции. Она научилась понимать язык образов, возникающих при кристаллизации.

1991-Balzer-Graf, U. Balzer, F. Steigbild und Kupferchloridkristallisation-Spiegel der Vitalaktivität von Lebensmitteln-. In Meier-Ploeger, A. M. Vogtmann H. (Hrsg.): In Lebensmittelqualität-ganzheitliche Methoden und Konzepte. Verlag C. F. Müller, Karlsruhe, 2. Aufl. S.163-210. 1991.

1991-Balzer-Graf, U. Steigbild und Kupferchloridkristallisation-Spiegel der Vitalität von Lebensmitteln, In Lebensmittelqualität, Ganzheitliche Methoden und Konzepte (A. Meier-Ploeger & H. Vogtmann, eds.), p.163-210. 1991.

1991-Balzer-Graf, U. Balzer, F. Steigbild und Kupferchloridkristallisation-Spiegel der Vitalaktivität von Lebensmitteln. In: Meier-Ploeger, A. Vogtmann, H. (Eds.), Lebensmittelqualität. Ganzheitliche Methoden und Konzepte, 2nd Edition. Vol. 66 of Alternative Konzepte. C.F. Müller Verlag, Karlsruhe, p.163-191. 1991.

1997-Balzer-Graf, U. Qualität-ein Er-Lebnis. Forschungsinstitut für Vitalqualität, Wetzikon (Schweiz), Eigenverlag. 1997.

1999-Balzer-Graf, U. Qualität für die Ernährung. In: Reents, H.J. & U. Mück. Alte und neue Dinkelsorten. Schriftenreihe Band 10 des Instituts für biologisch-dynamische Forschung, Darmstadt. 1999.

---

Gallinet, J.P. & Gauthier-Manuel, B. (1992). Wetting of a glass surface by protein adsorption induces the crystallization of an aqueous cupric chloride solution. *Journal of Colloid and Interface Science*, 148, p.155-159

### **1995-Katedry i Kliniki Otolaryngologii AM-Gdansk-Poland**

Kuczkowski Jerzy, Zaorski P, Betlejewski A.

Crystallization test in patients with head and neck neoplasms. *Otolaryngol Pol.* 1995; 49 Suppl 20: p.121-124. Проведено обследование 21 пациента с planoepithelial рак головы и шеи и 10 здоровых пациентов. Точность положительных результатов составила 71,5%.

### **1996-Tokyo Woman's Medical University-Tokyo-Japan**

1994-Shibata T, Shirasaka R. Ogawa T. et al:**1994**

Effect of human blood addition on dendritic growth of cupric chloride crystals in aqueous solutions. *J Crystal Growth* 142: p.47-155, 1994

1996-Shibata T, Takakuwa Y. Tanaka A. et al: **1996**

Doping effect of human blood on surface microstructure of cupric chloride dendrites grown from aqueous solutions. *J Crystal Growth* 167: p.716-718, 1996

1998-Shibata,T. Matsumoto, S. Furiya,K. Nagano, T. and Ogawa, T. **1998.**

Physical mechanism of crystal growth in the presence of the impurities and crystal structure of hydrated cupric chloride. In Cocude, M. (ed.), *Crystallisation workshop Paris 06/22/1998*. Commission for Scientific and Technical Research on Safety and Health in the Extractive Industries, French Ministry of the Economy, Finance and industry, p.5-12.Paris.

1998-Shibata T. Tanaka,A. Kogure, M. Iguchi, T. and Ogawa, T. **1998.**

Crystallographic configurations of hydrated cupric chloride crystals grown from aqueous solutions

with a small amount of diabetic blood added. In Cocude, M. (ed.), Crystallisation workshop Paris 06/22/1998. Commission for Scientific and Technical Research on Safety and Health in the Extractive Industries, French Ministry of the Economy, Finance and industry, p.35-37. Paris.

1998-Shibata T, Kogure M, Iguch et al: **1998**  
Effects of Diabetics' Blood on the Growth of Hydrated Cupric Chloride Crystals from Aqueous Solutions. J Tokyo Wom Med Univ 6-7: p.346-357, 1998

1998-Shibata T, Takakuwa Y. Tanaka A. et al: **1998**  
Crystal structure of blue and green hydrated cupric chloride grown from aqueous solutions with and without human blood addition: single crystal X-ray diffraction analysis and differential scanning calorimetry (DSC). J. Tokyo Wom Med Univ 6-7: p.358-369, 1998

1998-T. Shibata. S. Matsumoto. K. Furiya. T. Nagano. T. Ogawa  
Physical mechanism of crystal growth in the presence of the impurities and crystal structure of hydrated cupric chloride. Conference 1998.

1998-Barrett S. Herbal Crystallization analysis.

#### **2004-Denmark**

-Engelsman, M. and Ersboell, B.K.2004. Structure in biocrystallograms-A computer vision pilot study. Lyngby: Technical University of Denmark.

---

2013-США. Исследователь Randall Grahm (США) применил метод кристаллизации (sensitive crystallization) для оценки качества вина. При этом можно оценить общую структуру и организацию вина. Метод состоит в том, что вино смешивают с раствором хлорида меди и замет медленно выпаривают раствор.

---

#### **2.5.4 Работы по чувствительной кристаллизации в России.**

1957-Москва, МГУ, химический факультет  
Фигуровский Николай Александрович-метод тизиографии для качественного определения лекарственных препаратов.  
[Фигуровский Н.А. Борисова В.Г. Аптечное дело 1957, №5, с.46.

1960-Киев.  
Позднякова В.Т. Микрорентгенографические реакции на алкалоиды. Киев, 1960.  
Позднякова В.Т. Микрорентгенографический анализ фармацевтических препаратов и ядов. М. Медицина, 1968.

1965-Краснодар.  
Кирлиан Семен Давидович.  
На водных вытяжках желудя и плодов каштана замешивал гипс, после кристаллизации его получалось упорядоченное расположение кристаллов, соответственно похожее на листья дуба и каштана.

1965-Витебск, Витебский Медицинский Институт.  
Бубон Н.Т. Пузыревский К.Я. Микрорентгенографическая реакция обнаружения папаверина. Аптечное дело. 1965. №2. с.50-52. Тизиографический метод для идентификации лекарств.

1966-Ильясов Я.З. Судебно-химическое обнаружение тубазида. Судебно-медицинская экспертиза, 1966, №4, с.43-45. Тизиографический метод для судебно-химического анализа.

1967-Москва, Институт общей и коммунальной гигиены им. А.Н.Сысина АМН СССР.  
Кожина Л.А. Масленникова Л.С. Об использовании в медицине кристаллографических методов анализа.

---

1969-Ленинград, Ленинградский технологический институт холодильной промышленности.  
Кузьмин М.П. Галкин А.В. Применение тезиографии для определения изменений в пищевых продуктах. Пищевая промышленность.1969, т.3, с.176. Применили метод тезиографии для выявления сортового различия плодов.

---

1977-Москва, 4-е Главное управление МЗ СССР.  
Неретин В.Я. Кирьянов В.А. Кристаллографический метод исследования спинномозговой жидкости при заболеваниях центральной нервной системы. Советская медицина. 1977. №7. с.96-103. Тезиографический метод применили для исследования спинномозговой жидкости.

---

1977-Москва, МОНИКИ  
Мороз Л. А. Кристаллографический метод при заболеваниях центральной нервной системы. Методические указания. Москва. 1977. 9с.

Мороз Л.А. Теодор И.Л. Брык И.Л. и др  
Кристаллографический метод исследования биологических субстратов. Методические рекомендации МЗ РСФСР. МОНИКИ. Москва. 1981. 22 с.+  
В качестве кристаллообразующего вещества использовали  $\text{CuCl}_2$ . Кристаллизацию проводили в чашках Петри.

Сазонов А.М. Мороз Л.А. Каликштейн Д.Б.  
Кристаллографический метод исследования в медицине Советская медицина. 1985. №6. 27-33.+  
В качестве кристаллообразующего вещества использовались  $\text{CuCl}_2$  и  $\text{NaCl}$ . В этой работе впервые описано применение  $\text{NaCl}$  в качестве кристаллообразующего вещества. В работе описано два метода кристаллизации:

- кристаллографический метод-кристаллизация  $\text{CuCl}_2$  проводится в чашке Петри
  - метод кристаллических налетов-мазок раствора  $\text{NaCl}$  наносится на предметное стекло.
- 

1986-Украина, Киев, КМИ  
Майданник В.Г. Чеботарева В.Д. Бурлай В.Г.  
Кристаллографическое исследование мочи как метод диагностики заболеваний почек у детей. Симпозиум. Москва. 1986. с.120.

Чеботарева В.Д. Майданник В.Г. Падерно В.Н.  
Кристаллографический метод в диагностике заболеваний почек. Врачебное дело. 1990. №11. с.44-47.

---

1982-Санкт-Петербург, ВМА, Кидалов Владимир Николаевич  
Кидалов В.Н. Якименко Б.А. Борисов В.А. Гончар В.И. и др.  
О возможности регистрации иммунологических процессов с помощью тезиографии. Актуальные вопросы иммунодиагностики и иммунорегуляции. Таллин. МЗ ЭССР.1982. с.53-54.

Тула, НИИ новых медицинских технологи-Хадарцев Александр Агубечирович  
Хадарцев А.А. Кдалов В.Н. Тезиография крови и биологических жидкостей, Тула, Тульский полиграфист, 2009.

Тезиография крови и биологических жидкостей. На основании изучения явлений основанных на фрактальной геометрии природы была предложена аналитико-синтетическая трактовка

процессов кристаллизации крови и других биологических жидкостей, описаны методы постановки тизиографических тестов, определена их информационная значимость. Изучены практические аспекты тизиографии и перспективы развития метода, определена самоорганизация тизиограмм, как поиск минимума затрат энергии.

---

2008-Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Багаутдинов Ш.М., Чечеткин А.В. Постоянство непостоянного в тизиограммах препаратов крови (к стандартизации исследований кристаллизации биологических жидкостей) //Вестник новых медицинских технологий. 2008. № 4. С.7-13.

2009-Кидалов В.Н., Хадарцев А.А. Тизиография крови и биологических жидкостей / Под ред. А.А. Хадарцева. Тула: Тульский полиграфист, 2009. 244 с.

---

1987-Шевердин Ю.П. Чумак П.Я.

Кристаллографическое исследование крови у больных острым панкреатитом. Клиническая хирургия. 1987. №11, с.64-65.

1988-Тверь, ТГМА

Курбатова Л.А. Смирнов Ю.М. Гордиенко А.Н. Филипов А.Н. Воронкова Л.И.

Способ диагностики заболеваний центральной нервной системы. Патент 1412738. 1988.

1988-Казахстан, Семипалатинск, СГМУ.

Корина Р.В. Корин М.М. Хайбатулин Т.Н.

Кристаллографический способ в дифференциальной диагностике острых нарушений мозгового кровообращения Съезд невропатологов, психиатров, онкологов. 8-й. Тезисы докладов 1988. с.72-73.

1995-Саратов, СГМУ.

Усин Валерий Владимирович. Кристаллографические свойства биологических жидкостей и показатели метаболизма у больных с хроническими нейрогенными болевыми синдромами головы и лица. Диссертация кандидата медицинских наук. Саратов. 1995.

---

1997-Москва, МОНИКИ

1997-Плаксина Г.В. Римарчук Г.В, Щеплягина Л.А. Масликова Г.В. Щербакова М.Ю. Способ определения состояния организма. Патент 95100636. 1997. Слюна собирается микрометодом и помещается на стеклянную подложку. Одна проба слюны остается открытой для исследования твердых кристаллов с NaCl, другая-закрывается покровным стеклом для исследования жидких (анизотропных) кристаллов. Оцениваются морфотипы на световом микроскопе, при этом жидкокристаллические структуры помещают между скрещенными поляризационными пленками. Обнаруживается разветвленная или линейная система кристаллизации NaCl в первой пробе и увеличение по сравнению с нормой жидкокристаллических структур, их толщины и диаметра более 1 мкм во второй пробе.

1997-Римарчук Г.В. Плаксина Г.В. Кудрина Л.Н. Урсова Н.И. Способ диагностики заболеваний тонкой кишки. Патент 2077720. 1997.+ Сущность изобретения: твердо-или жидкокристаллическую фазы копрофильтрата анализируют под микроскопом. Проба фекалий разводится в 0,9% водном растворе, NaCl, в соотношении, например, 1:3, тщательно перемешивают и отстаивают в течение 30 минут. В качестве прозрачной твердотельной подложки используют чисто вымытое стекло, обезжиренное спиртом. На данное стекло наносится капля копрофильтрата и капля соответствующего кристаллообразующего вещества, например, 0,9% раствора NaCl или 2% раствора CuCl. Препарат выдерживают 24 часа в горизонтальном положении и нормальной влажности вдали от солнечных лучей. При наличии в

соответствующей фазе пирамидальных и треугольных включений, а также дисклинаций с разветвлениями, а в жидкокристаллической фазе анизотропных непрерывных образований, сферолитов, каплевидных образований и линий с растянутыми узлами, заполненными жидкими кристаллами по их сочетанию диагностируют либо энтерит, либо целиакию, либо муковисцидоз.

1997-Шабалин В.Н. Шатохина С.Н. Морозова Н.Г. Способ определения гиперпротеинемии. Патент 2098815. 1997.+ Сущность изобретения: берут каплю крови и разводят ее физиологическим раствором (0,9%) хлористого натрия 1: 1, смешивают и наносят смесь в виде капли на поверхность стекла. После высушивания капли микроскопируют ее центральную часть и при наличии структуры в виде "папоротника" определяют отсутствие гиперпротеинемии, в виде "куста"-гиперпротеинемию до 80-199 г/л, в виде "скобок"-гипертеинемию 100-200 г/л.

1998-Плаксина Г.В. Римарчук Г.В. Щеплягина Л.А. Масликова Г.В. Щербакова М.Ю. Способ определения патологии желудочно-кишечного тракта ребенка, подвергшегося влиянию малых доз радиации. Патент 2109281. 1998. Способ определения патологии желудочно-кишечного тракта ребенка, подвергшегося влиянию малых доз радиации основан на сочетанном исследовании в слюне твердо-и жидкокристаллических структур. Слюна собирается микрометодом и помещается на стеклянную подложку. Одна проба слюны остается открытой для исследования твердых кристаллов с NaCl, другая закрывается покровным стеклом для исследования жидких (анизотропных) кристаллов. Оцениваются морфотипы на световом микроскопе, при этом жидкокристаллические структуры помещают между скрещенными поляризационными пленками. Обнаруживается разветвленная или линейная система кристаллизации в первой пробе и увеличение по сравнению с нормой жидкокристаллических структур, их толщина и диаметра более 1 мкм/во второй пробе.

1999-Морозова Н.Г. Шатохина С.Н. Шабалин В.Н. Способ определения гипопропротеинемии. Патент 2129716. 1999.+ Сыворотку крови разводят физиологическим раствором хлористого натрия в соотношении 1: 30 соответственно и наносят смесь в виде капли на поверхность стекла, высушивают при комнатной температуре и невооруженным глазом просматривают: при полной закристаллизованности капли диагностируют гипопропротеинемию, а при наличии краевого прозрачного ободка-отсутствие гипопропротеинемии.

2004-Москва, МОНИКИ

2004-Плаксина Г.В. Цуман В.Г. Машков А.Е. Пыхтеев Д.А. Способ определения степени воспалительного процесса в стенке стомированной кишки. Патент 2222810. 2004.+ Способ включает микроскопическое исследование содержимого кишки. Берут пробу химуса, разводят в соотношении 1:2 или 1:3 0,9% раствором NaCl, отстаивают 20-30 мин. Затем в полученной надосадочной жидкости определяют содержание белка, исследуют ее морфоструктуру кристаллооптическим методом и при обнаружении белка 0,8 г/л и выше и обилия в кристаллограмме конфокальных доменов шириной 3 мкм и более диагностируют выраженный воспалительный процесс, а при обнаружении белка менее 0,8 г/л и наличии конфокальных доменов диаметром менее 3 мкм диагностируют слабо выраженный воспалительный процесс. Способ обеспечивает большую информативность и точность.

2001-Москва, РМАПО, Кафедра судебно-медицинской экспертизы.

Гайворонская Валентина Ивановна. Кристаллографический метод диагностики черепно-мозговой травмы и некоторых других патологических состояний в судебно-медицинской практике. Диссертация доктора медицинских наук. М. 2001.С.31.

2002-Киров, КГТА

2002-Камакин Н.Ф. Мартусевич А.К. К методике тезиокристаллоскопической биожидкостей. Клиническая лабораторная диагностика. 2002. №10. с.3.

2007-Нижний-Новгород-Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Росмедтехнологий

2007-Мартусевич Андрей Кимович Особенности кристаллогенеза биологических сред человека и животных в норме и при патологии. Диссертация кандидата медицинских наук. 2007.

2007-Нижний Новгород, НИИТО

2007-Перетягин С.П. Воробьев А.В. Бугров С.Н. Бяков Е.Ю. Шихрагимов В.А. Кузьмичев П.П. Кулешина Н.В. Воробьева И.Г. Перетягина Н.С. Вилков С.А. Стручков А.А. Способ стимуляции выработки простагландинов в организме. Патент 2307658. 2007. Сущность способа стимуляции выработки простагландинов в организме: больному проводят сеансы озонотерапии, заключающиеся в озонировании 100-150 мл аутокрови больного в стерильном стеклянном флаконе озонкислородной смесью с концентрацией озона 5000 мкг/л. Применение способа позволяет стимулировать выработку простагландинов в организме.

Утром у пациента натошак делают забор крови. Пробирку с кровью центрифугируют в течение 15 минут при скорости 3000 об/мин, отделяют плазму и проводят кристаллографическое исследование. Для этого полученную плазму разводят 0,9%-ным кристаллообразующим раствором NaCl в соотношении 1:10. Субстрат наносят на предметное стекло, выдерживают при комнатной температуре в течение 24 часов для полной организации кристаллов и исследуют под микроскопом. Пациенту проводят сеанс озонотерапии, заключающийся в озонировании 100-150 мл аутокрови больного в стерильном стеклянном флаконе озонкислородной смесью с концентрацией озона 5000 мкг/л. После окончания сеанса у пациента аналогичным образом забирают и готовят плазму для кристаллографического исследования. Плазму разводят 0,9%-ным кристаллообразующим раствором NaCl в соотношении 1:10. Субстрат наносят на предметное стекло и оставляют в темном месте при комнатной температуре на 24 часа для полной организации кристаллов. Результаты исследуют под микроскопом при небольшом увеличении. Наличие простагландинов в биологической жидкости определяют по характерной кристаллографической картине. При наличии вторичных структур, представленных в виде характерных ромбовидных кристаллов, судят о наличии простагландинов в биологической жидкости больного.

2008-Казахстан, Караганда, ГМУ

2008-Муравлева Л.Е. Абдрахманова Ю.Э. Ключев Д.А. Утибаева Р.А. Морфотипы тизмограмм крови крыс-отъемышей при острой интоксикации несимметричным диметилгидразином. Фундаментальные исследования. 2008. 2. с.39-41.

2008-Москва, МОНИКИ

2008-Тараканова А.Г. Шатохина С.Н. Шабалин В.Н. Способ определения показаний к тонзилэктомии при хроническом тонзиллите. Патент 2394243. 2008.+ Для определения показаний к тонзилэктомии при хроническом тонзиллите проводят микроскопическое исследование проб отделяемого лакун миндалин. Через месяц после лечения берут дополнительную пробу. Отобранные пробы помещают в пробирку, содержащую 0,04 мл физиологического раствора хлорида натрия, затем полученную смесь наносят в количестве 0,01-0,02 мл на предметное стекло в форме капли, дегидратируют и сопоставляют картины проб. При наличии в краевой зоне капли, полученной из дополнительной пробы, многорядных трехлучевых трещин, повторяющих картины предыдущих проб, рекомендуют тонзиллэктомию.

2009-Казахстан, Шымкент, ЮКМА

2009-Шуашева. Е. А. Динамика тизмографической картины сыворотки крови больных с хроническим тонзиллитом, осложненным ревматической болезнью сердца. Российская оториноларингология. 2009. №2. с.175-177.

2009-Москва, МОНИКИ

2009-Шатохина С.Н. Никитин А.А. Леошко М.В. Способ диагностики анаэробной инфекции. Патент 2352937. 2009.+

2010-Казахстан, Алмата, Научно-исследовательский кожно-венерологический институт. Мустафина Б.Ж. Применение тизиографического метода в дерматологии Медицина. 2010. №5. с.119-123.

---

## **2.6 Специальные программы для обработки кристаллограмм.**

1993-Самара, Институт систем обработки изображений

1993-Ильясова Н.Ю. Волкова С.Э.Карпеев С.В.Уваров Г.В.Устинов А.В. Храмов А.Г. Оптико-цифровая система для анализа препаратов крови. Сб. Научное приборостроение, т.3, 1993, с.134-146.

1995-Ильясова Н.Ю. Устинов А.В. Компьютерный анализ изображения кристаллов слезы. Материалы международной Конференции офтальмологов, посвященной 75-летию профессора А.М. Водовозова, труды Волгоградской медицинской академии наук. Том 50. выпуск 1. 1995. с.172-176.

1997-Ильясова Н.Ю. Устинов А.В. Дворянова Т.П. Храмов А.Г. Автоматизированная система «Диагностика глазных заболеваний по нарушениям структуры кристаллов слезы». 1997.

2000-Ильясова Н.Ю. Куприянов А.В. Храмов А.Г. Статистические признаки изображений текстур для классификации кристаллограмм. Труды 5-ой международной конференции по распознаванию образов и анализу изображений, Самара, 16-22 октября. 2000. секция 2. с.283-287.

2007-Ильясова Н.Ю. Куприянов А.В. Ананьин М.А. Методы обработки и анализа изображений диагностических кристаллограмм. (Учебное пособие). Изд-во Самар. гос. аэрокосм. университета, 2007. Утверждено Редакционно-издательским советом университета в качестве учебного пособия, Самара, 156с. Книга

2008-Чухман Т.П. Свердлин С.М. Ильясова Н.Ю. Устинов А.В. Куприянов А.В. Анализ изображения кристаллов по кристаллограммам слезной жидкости с помощью компьютерных методов. Конференция Иваново. 2008.

2010-Куприянов А.В. Парингер Р.А. Оценивание параметров дендритных кристаллограмм «Dendrite Analyzer». Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2012611876. Правообладатель. ИСОИ РАН. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 20 февраля 2012 г.

---

2001-Саров, СФТИ

2001-Бузоверя М.Э. Сельченков В.Л. Щербак Ю.П. Шатохина Н. Шабалин В.Н. «Морфотест-1» комплекс автоматизированного анализа структур биожидкостей. Сб. научных трудов Всероссийской научно-практической конференции "Морфология биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения". М. 2001. с.8-9.

2002-Бузоверя М.Э. Балакшина М.А. Щербак Ю.П. и др. Использование программно-аппаратного комплекса "МОРФОТЕСТ-1" в анализе структуры дегидратированных биологических жидкостей. Медицинская физика. 2002, № 4 (16). с.41-46.

2002-Бузоверя М.Э. Сельченков В.Л. Щербак Ю.П. Автоматизированный анализ структур биожидкостей. Медицинская Физика. 2002. №4. с.74-78.

2003-Бузоверя М.Э. Шабалин В.Н. Шатохина С.Н. Сельченков В.Л. Пакет прикладных программ для морфологического анализа биожидкостей «Морфотест». Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2003612503. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 13.11.2003.

2005-Бузоверя М.Э. Садовой С.А. Шабалин В.Н. Шатохина С.Н. Морфометрия биологических жидкостей «Markerblood 1.0». Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2005 611 510. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 20.06.2005.

2005-Бузоверя М.Э. Шишпор И.В. Ермаков П.В. Корзенева И.Б. База данных морфограмм биожидкостей «Морфотест» (БД «Морфотест»). Свидетельство об официальной регистрации базы данных № 2005 620 026. Зарегистрировано в Реестре БД и программ для ЭВМ 21.01.2005.

2006-Бузоверя М.Э. Кокуркина А.В. Щербак Ю.П. Агапова Е.В. Потехина Ю.П. Автоматизированная оценка морфологических характеристик дегидратированной слюны в норме и при гастроэнтерологических патологиях. Конференция Санкт-Петербург. Гастро-2006.

2011-Бузоверя М.Э. Шишпор И.В. Севастьянов В.И. Перова Н.В. Программно-аппаратный комплекс «Морфо». Материалы 61 Международной конференции «Ядро-2011» по проблемам ядерной спектроскопии и структуре атомного ядра. Саров. РФЯЦ-ВНИИЭФ. 2011. с.254-255.

2012-Бузоверя М.Э. Шишпор И.В. Щербак Ю.П. Количественный экспресс анализ фаций биожидкостей. Астрахань. 2012. с.27-33.+  
-----

2007-Украина, Кременчуг, КНУ

2007-Заблоцкая Т.Ю. Елизаров А.И. Метод количественной оценки изображений с центральной симметрией на примере фаций биологических жидкостей. Вестник КДПУ. 2007. выпуск 1(42). с.8-13.+

2010-Заблоцкая Т.Ю. Применение Вейвлет-анализа для распознавания структур фаций биожидкости. 2010. №3.+

2011-Заблоцкая Т.Ю. Алгоритмы распознавания текстур растровых изображений по яркостным признакам. Вестник КНУ. 2011. №1(65). С.35-37.

2007-Заблоцкая Т.Ю. Елизаров А.И. Метод количественной оценки изображений с центральной симметрией на примере фаций биологических жидкостей. Вестник КДПУ. 2007. выпуск 1(42). с.8-13.+  
-----

2009-Ульяновск, УГТУ

2009-Крашенинников В.Р. Крашенинников И.В. Копылова А.С. Обнаружение жгутовидных структур на изображениях фаций сыворотки крови. Труды Российского научно-технического общества радиотехники, электроники и связи им. А. С.Попова. Серия. Научная сессия, посвященная Дню радио. Выпуск LXIV. Москва. 2009. с.313-315.

2009-Крашенинников В.Р. Голованов В.Н. Крашенинников И.В. Копылова А.С. Нагорнов Ю.С. Компьютерное обнаружение некоторых маркёров на изображениях фации сыворотки крови. Материалы Всероссийской конференции «Инновационные технологии ранней диагностики и лечения в медицинской практике». Ульяновск. УлГУ. 2009. с.57-60.

2009-Крашенинников В.Р. Копылова А.С. Нахождение граничных точек изображения фазии биологической жидкости.-Труды шестой всероссийской научно-практической конференции (с участием стран СНГ) «Современные проблемы создания и эксплуатации радиотехнических систем». Ульяновск. УлГТУ. 2009. с.126-129.

2012-Копылова Анна Сергеевна. Разработка и моделирование алгоритмов распознавания маркеров на изображениях фазий сыворотки крови. Диссертация кандидата технических наук. Ульяновск. 2012.д+

-----  
2009-Камышин, КТИ

2009-Петров В.О. Привалов О.О. Степанченко И.В. Сургутанов В.В. Поройский С.В. Автоматизированная система для качественного и количественного анализа фазий в задаче исследования медико-биологического препарата методом клиновидной дегидратации. Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. 2009. № 2. с.54-55. +

2009-Петров В.О. Камаев В.А. Поройский С.В. Алгоритм текстурной сегментации растровых изображений при решении прикладных задач медико-биологического анализа. Современные проблемы науки и образования. 2009. №6. с.106-110.+

2009-Петров Владимир Олегович. Автоматизация анализа растровых изображений твердой фазы биологической жидкости медико-биологических препаратов. Диссертация кандидата технических наук. Волгоград. 2009. 150с.

-----  
1999-Благовещенск, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН

1999-Луценко М.Т. Ульянычев Н.В. Семичевская Н.П. Автоматизированная система распознавания объектов на микроскопических изображениях биологических образцов. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 1999. №3. с.83-91.

2001-Нижний Новгород, ИПФ

2001-Нуйдель Ирина Владимировна. Разработка нейроподобных алгоритмов обработки изображений кристаллических структур в биожидкостях. 2001. РФФИ 01-01-00388.

2001-Москва, МОНИКИ

2001-Василиадис А. Шабалин В.Н. Шатохина Н. Автоматизированная программа аналогового поиска изображений при исследовании системной и локальной организации биологических жидкостей. Сборник научных трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции. Москва. 2001г. Российский НИИ геронтологии МЗ РФ.2001. с.10-11.

2003-Москва, НИИ Педиатрии

2003-Самородов А.В. Рубанова Л.В. Шабалин В.Н. Шатохина С.Н. Спиридонов И.Н. Бурков И.В. Самородова В.А. Автоматизация кристаллографических исследований биологических жидкостей человека. Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2003. №11. с.59-64.

2008-Калугин Ф.В. Выделение контуров дегидратированных биологических жидкостей человека на медицинских снимках. Материалы международной конференции «Современные информационные и телемедицинские технологии для здравоохранения (АИТТН'2008)». -Минск. Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Белоруссии, 2008. с.192-196.

2008-Москва, НИИ эпидемиологии

2008-Навольнев С.О. Диденко Л.В. Андреевская С.Г. Программа для выявления новых объектов на цифровых изображениях и применение ее для анализа микроскопического строения биопленок. Клиническая лабораторная диагностика. 2008. №9. с.38

2009-Ростов на Дону, ДГТУ

2009-Деревянкина А.А. Структурно-параметрическая оптимизация полутонных изображений методом S-аппроксимации в задачах распознавания образов. Вестник Донского государственного технического университета. 2009. т.9. №2. с.40-48.

2010-Саратов, СГУ

2010-Астахов О.В. Постнов Д.Е. Комплексное измерение изображений высохшей капли биожидкости. Саратов. SFM-2010.

2011-Астахов О.В. Количественный анализ структуры фаций биологических жидкостей, полученных методом клиновидной дегидратации. Конференция «Ломоносов-2011». Москва. 2011. с.1-3

2010-Переславль-Залесский, ИПС

2010-Погодин С.В. Автоматизированная постановка диагноза по анализу медицинских снимков. Фундаментальные науки и практика. Том 1, №1. 2010.+

2010-Курск

2010-Томакова Р.А. Брежнева А.Н. Борисовский С.А. Швецова Н.А. Морфологический анализ плохо структурированных изображений биоматериалов на основе преобразования Фурье границ сегментов и нейросетевого моделирования. Труды конференции 2010. с.76-77.

2012-Украина, Одесса, Одесская Государственная Академия Холода

2010-Тихонова Н.В. Использование метода поля направлений и алгоритмов нечеткой логики для анализа и классификации медицинских изображений.+

2013-Беларуссия, Минск, БГУ информатики и радиоэлектроники.

2013-Лукашевич М.М. Анализ изображений кристаллограмм биологических жидкостей. Вестник фонда фундаментальных исследований. 2013. №3. с.94-105.

---

## 2.7 Зарубежные разработки программ для обработки кристаллограмм.

1995-Франция

1995-**Le Gia**, V. 1995. Extraction de parameters de texture d'images de croissance dendritique. Doctoral Thesis. Lime, UJF/IUT de Grenoble, France. 172p.

1995-**Le Gia**, V. **Teisseron**, G. Michel, M.C. and Cauffet, G. 1996. Application of texture analysis for the crystallization image characterization. In Grossmann et al. (eds). Proceeding from the third European research symposium: image analysis for pulp and paper research and production, pp 1-9. Stockholm, Sweden 1995.

1998-**Teisseron**, G. and Newmann, R.1998. Processing and analysis of crystalline growth-case of cupric chloride. In Cocude, M. (ed.), Crystallisation workshop Paris 06/22/1998. Commission for Scientific and Technical Research on Safety and Health in the Extractive Industries, French Ministry of the Economy, Finance and industry, p.17-19.Paris.

2004-Дания

-Engelsman, M. and Ersboell, B.K.2004. Structure in biocrystallograms-A computer vision pilot study. Lyngby: Technical University of Denmark.

---

## 2.8 Количественные методы оценки кристаллограмм.

При использовании метода тезиографии формируются дендритные кристаллы кристаллообразующего вещества. Для количественной оценки полученных дендритов используются различные критерии:

- 1-фрактальная размерность
- 2-количество центров кристаллизации
- 3-количество и суммарная длина первичных лучей
- 4-количество и суммарная вторичных лучей
- 5-количество и суммарная третичных лучей
- 6-толщина лучей
- 7-угол расхождения лучей (перпендикулярный или нет)

Фрактальная размерность дендритного кристалла-показатель плотности заполнения пространства дендритным кристаллом. Фрактальная размерность является дробной величиной. Фрактальная размерность линии равна 1, фрактальная размерность плоскости равна двум. Фрактальная размерность плоского дендрита находится в диапазоне от 1 до 2. Фрактальная размерность снежинка равна 1,71.

Угол расхождения лучей. При отклонении состояния от нормы наблюдается расхождение лучей под разными углами.

---

### Методика проведения тезиографического исследования.

Для описания методики проведения тезиографического исследования необходимо задать следующие параметры:

- 1-какая биожидкость исследуется (сыворотка крови, слеза, слюна),
- 2-какое кристаллообразующее вещество применяется (NaCl, CuCl<sub>2</sub>),
- 3-какое растворитель для кристаллообразующего вещества используется (вода, спирт),
- 4-концентрация кристаллообразующего вещества в растворе (0,9%),
- 5-в каком соотношении смешиваются исследуемая биожидкость и раствор кристаллообразующего вещества (1:1, 1:10),
- 6-способ проведения кристаллизации (капля на стекле, пленка на стекле, в чашке Петри),
- 7-объем кристаллизуемого вещества (10мкл, 20 мкл),
- 8-условия кристаллизации, температура (20 градусов, 35 градусов),
- 9-продолжительность кристаллизации (2 часа, 4 часа).
- 10-оцениваемые параметры кристаллограммы (наличие «листьев папоротника», фрактальность дендритов, тип дендритов).

При оценки структуры кристаллограммы существует два основных подхода и два основных метода оценки в соответствии с методом кристаллизации.

- 1-метод открытой капли-анализируется краевая и центральная зона высохшей капли.
- 2-метод кристаллизации в тонкой пленке-анализируется количество и вид кристаллов (дендритов).

Оценка кристаллограмм метода кристаллизации в тонкой пленке.

Самый распространенный метод оценки кристаллограмм-это тест на наличие «листьев папоротника». При кристаллизации различных биожидкостей часто возникают дендритные кристаллы в виде листьев папоротника:

-слюна,-цервикальная слизь,-околоплодные воды,-секрет предстательной железы.

---

## Глава 3. Неравновесная кристаллизация.

### 3.1 Кристаллизация сложных растворов.

Рассмотрим процессы, происходящие при испарении растворителя из некоторого раствора. Это так называемые процессы затвердевания, загустения, стеклования, кристаллизации. Эти процессы связаны с переходом растворенного вещества из жидкого (растворенного) состояния в твердое состояние. При кристаллизации происходит образование твердой компоненты с упорядоченной структурой.

Бывают кристаллы различных типов:

1-Ионные кристаллы. В узлах решеток находятся ионы разных знаков. Сила взаимодействия между ионами-электростатические (кулоновские). Например, кристалл соли NaCl.

2-Атомарные кристаллы. В узлах решетки находятся нейтральные атомы. Атомы связаны ковалентной связью. Например, кристалл углерода (алмаз).

3-Молекулярные кристаллы. В узлах решетки находятся молекулы, связанные Ван-дер-ваальсовыми связями. Например, кристаллы воды (лед).

4-Металлические кристаллы. В узлах решетки находятся положительные ионы металла, окруженные ионами.

5-Коллоидные кристаллы. Образуются в монодисперсных коллоидных системах-коллоидных растворах из коллоидных частиц одинакового размера (микросфер). Основные типы решеток-гранцентрированная кубическая и гексагональная. Возможно получение как трехмерных коллоидных кристаллов так и двумерных коллоидных кристаллов (пленок). Примером коллоидного кристалла является минерал опал, который состоит из упорядоченных микросфер кремнезема, заполненного гидратированным оксидом кремния.

6-Агрегаты кристаллов. Образуются агрегаты при срастании микрокристаллов. Образуются сферолиты.

---

#### Коллоидные кристаллы.

1971-Ефремов И.Ф. Периодические коллоидные структуры. Издательство Химия, Ленинград. 1971. 192с.

2009-Москва, Институт проблем химической физики РАН

2009-Холпанов Л.П. Гусев Б.В. Блочная коллоидно-химическая кристаллизация материала. Москва. Научный мир. 2009. 39с.

2010-Белоруссия, Минск, ИФТГП

2010-Новиков В.П. Сокристаллизация в системе неорганическая соль/коллоидный раствор-новый метод формирования коллоидных кристаллов. Конференция. 2010. с.339-341. В работе показано, что сушка гелей углеродных суспензий, содержащих определенное количество аммонийных солей приводила к образованию оптически однородного продукта с кристаллической огранкой частиц.

Условиями стандартной кристаллизации являются следующие:

- медленная равновесная (квазистационарная) кристаллизация,
- кристаллизация происходит из истинного (а не коллоидного) раствора,
- в растворе не содержится примесей других веществ,
- однокомпонентный раствор (раствора одного вещества в растворителе),
- кристаллизуемое вещество является простым (не полимерным),
- кристаллизация происходит в объеме, а не в плоском слое.

При соблюдении всех перечисленных условий вещество кристаллизуется в виде правильных кристаллов. Если некоторые из условий нарушены, происходит не стандартная кристаллизация.

При быстрой кристаллизации часто возникают сферолиты.

При кристаллизации полимеров часто возникают сферолиты.

При кристаллизации из многокомпонентных растворов часто возникают дендриты.

При наличии в растворе примесей других веществ возникают кристаллы неправильной формы.

При кристаллизации в тонком слое происходит образование двумерных кристаллов, строение которых существенным образом отличается от строения трехмерных кристаллов.

Одним из видов неравновесной кристаллизации является кристаллизация при наличии градиента некоторого параметра:

-концентрации,

-температуры,

-вязкости.

Скорость роста кристаллов. Важным параметром является скорость роста кристаллов. Скорость роста кристаллов зависит от многих параметров. Скорость роста граней определяется плотностью атомов на грани. Чем выше плотность атомов на грани-тем меньше скорость роста грани. При кристаллизации из раствора с примесями скорость роста не является постоянной, а периодически изменяется. Это связано с накоплением примесей у растущих граней кристалла.

Откладывая от центра кристалла в определенном масштабе нормальную скорость роста различиях граней, можно построить поверхность скорости роста для кристалла, пространственную диаграмму скорости роста.

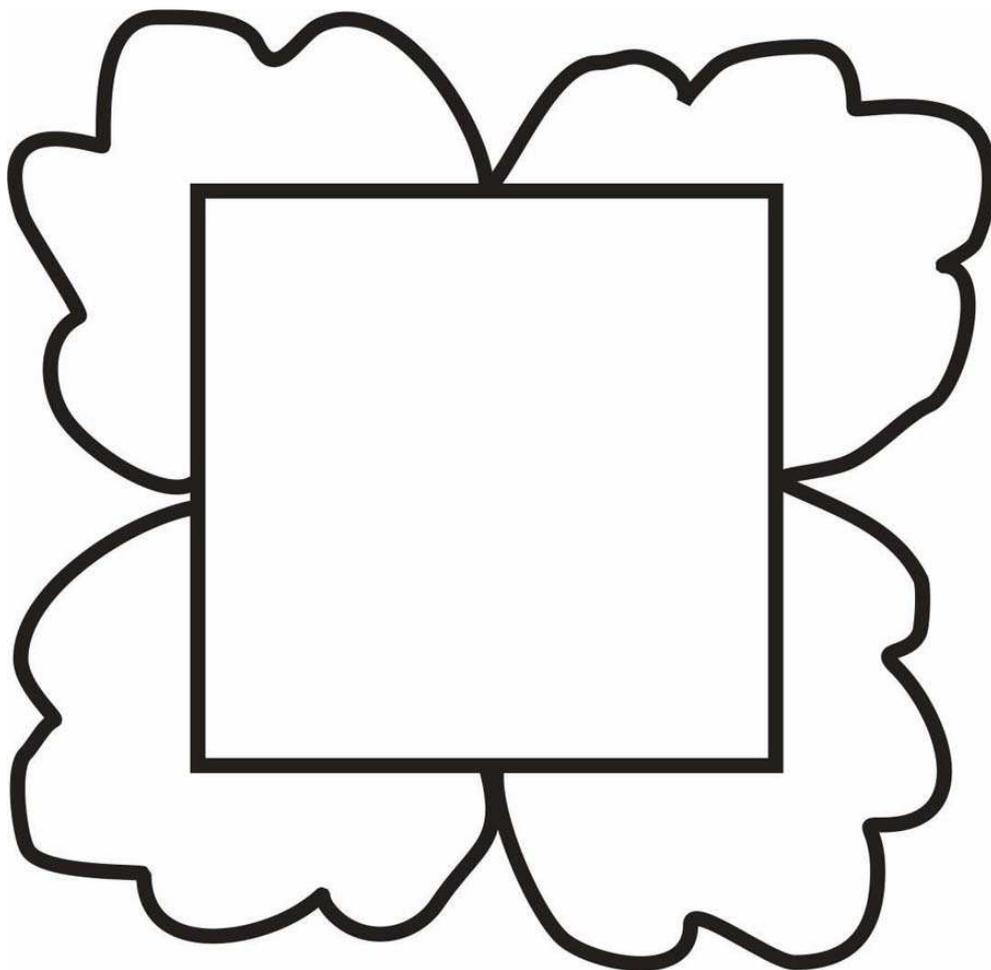


Рис. 3-1-1. Сечение поверхности скорости роста для кристалла NaCl.

Принцип Бравэ, высказанный в 1851 г.-скорости роста различных граней кристалла зависят от их ретикулярной плотности (числу узлов плоской сетки, приходящихся на единицу поверхности). Кристаллы при своем росте покрываются самими медленно растущими гранями с максимальной ретикулярной плотностью. Правило Кюри-Вульфа-кристаллы при своем росте покрываются самими медленно растущими гранями. Размер грани тем больше, чем меньше скорость ее роста.

Принцип Пьера Кюри сформулирован в 1894 г.-объект сохраняет лишь те элементы симметрии, которые совпадают с элементами симметрии окружающей (питающей) среды. В случае равномерного питания со всех сторон-симметрия среды = симметрия шара, кристалл сохраняет все присущие этому минералу элементы симметрии. Кристалл вырастает в виде правильного многогранника, соответствующего истинным простым формам. Если кристалл растет на горизонтальной поверхности в спокойных условиях, то вокруг него создаются расположенные вертикально концентрационные потоки. В этом случае среда имеет симметрию конуса. Такие кристаллы сохраняют только одну ось симметрии  $n$  порядка и соответствующее число плоскостей симметрии, если эти элементы симметрии кристалла совпадут с таковыми среды. При случайной ориентировке зародыша на горизонтальной поверхности вырастает кристалл вообще без элементов симметрии.

Принцип Гиббса-Вульфа-Кюри: кристалл, находящийся в равновесии со средой принимает такую огранку, при которой его поверхностная энергия принимает наименьшее значение.

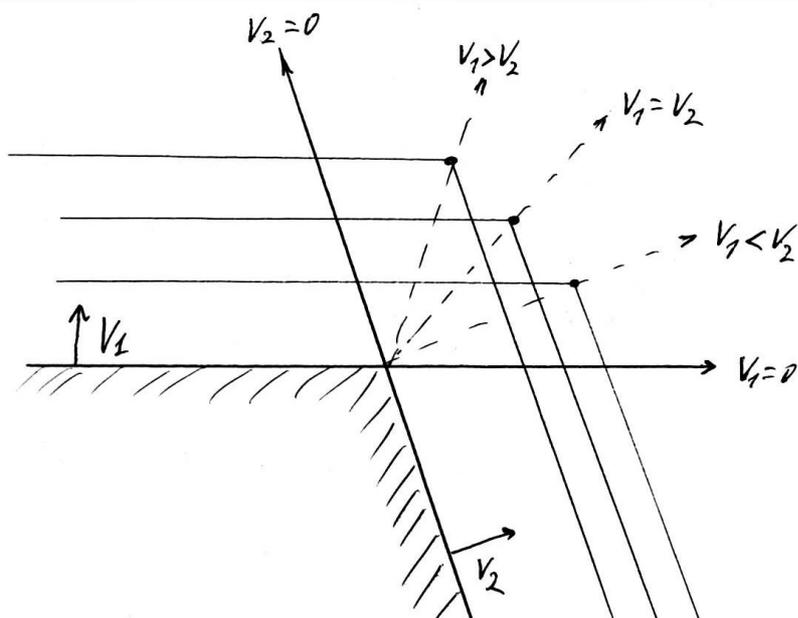
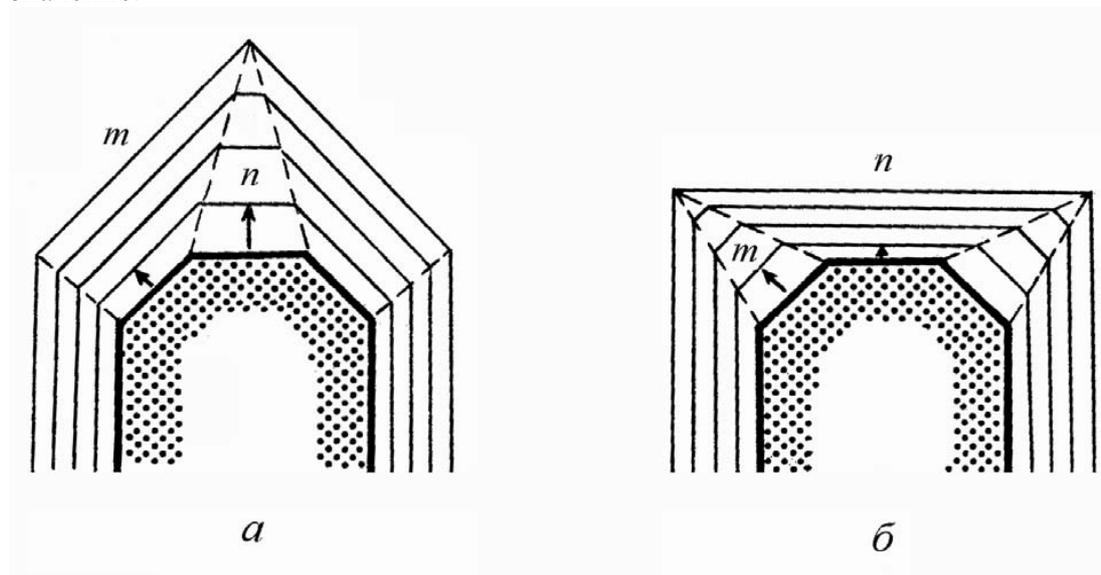


Рис. 3-1-2. Зависимость формы кристалла от скорости роста граней.

При одновременном росте нескольких кристаллов действует правило геометрического отбора. Правило геометрического отбора было описано в 1920 году известным кристаллографом А.В. Шубниковым. В 1949 году академик Колмогоров А.Н. разработал соответствующую математическую теорию.

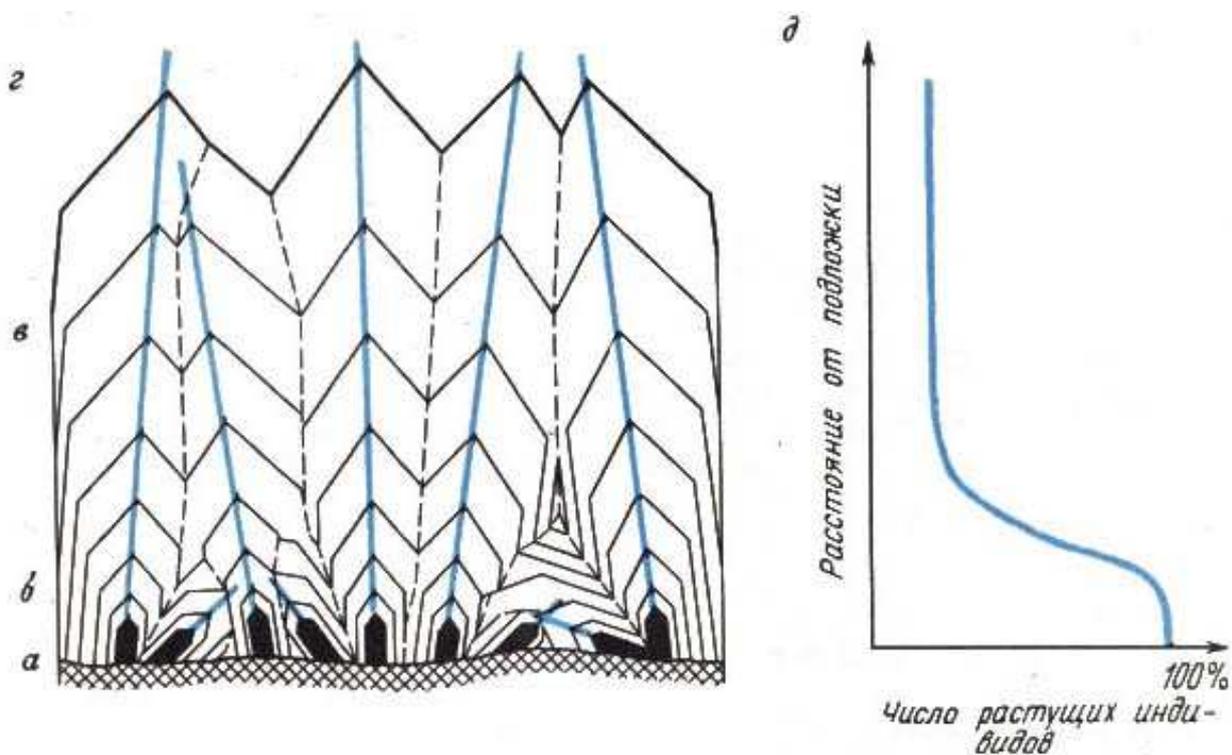


Рис. 3-1-3. Правило геометрического отбора при массовой кристаллизации.

Ортотропизм-рост кристаллов преимущественно в направлении, перпендикулярном к плоскости или линии его зарождения. Причина ортотропизма чисто геометрическая: кристаллы растут произвольно в стороны только до тех пор, пока не приходят в соприкосновение друг с другом. В дальнейшем в ходе геометрического отбора выживают те из них, для которых направление максимальной скорости роста расположено перпендикулярно к субстрату. В конечном итоге после отбора остаются индивиды, образующие параллельно-шестоватые агрегаты, рост которых может продолжаться бесконечно. Стадии роста-отдельными кристаллами, друзы, параллельно-шестоватые агрегаты. Процесс образования друз-не завершённый процесс заполнения пространства кристаллами. Рост может остановиться на любой стадии.

При кристаллизации сложных растворов основными формами кристаллов являются следующие: иглы, пластины, дендриты из игл, дендриты из пластин, сферолиты из игл, сферолиты из пластин.

Особенности кристаллизации биожидкостей:

- кристаллизация является неравновесной (быстрой),
- кристаллизация происходит из раствора (жидкой фазы),
- кристаллизация происходит из пересыщенного раствора, который образовался в результате испарения воды,
- кристаллизация происходит из очень вязкого раствора (геля),
- кристаллизация происходит при наличии большого количества различных примесей,
- кристаллизация происходит в тонком слое между двумя стеклами.

Можно выделить три основных типа кристаллизации:

- кристаллизация из газовой фазы (из пара). Кристаллизация происходит при переохлаждении.
- кристаллизация из жидкой фазы (из раствора). Кристаллизация происходит при пересыщении.
- кристаллизация из жидкой фазы (из расплава). Кристаллизация происходит при температуре ниже температуры плавления вещества. Например, кристаллизация металлов, кристаллизация минералов из расплавленной магмы. При кристаллизации из расплава важным является понятие-движение фронта кристаллизации. При кристаллизации жидкого расплава, когда вся масса вещества переходит из жидкого в твердое состояние, кристаллизация происходит в виде движения сплошного фронта затвердевания, например, кристаллизация расплава металла от стенок к центру слитка. При кристаллизации в растворе фронтом кристаллизации является поверхность растущих кристаллов. Кристаллизация воды при замерзании это аналог кристаллизации из расплава.

При кристаллизации биожидкостей происходят различные типы кристаллизации:

- кристаллизация из газовой фазы-кристаллизация соли на поверхности капли из паров (образуются кристаллы в виде розочек),
- кристаллизация из раствора-кристаллизация соли в центральной зоне капли (образуются кристаллы в виде дендритов),
- кристаллизация из расплава-движение фронта фазового перехода при затвердевании сыворотки.
- кристаллизация полимеров-кристаллизация белков,
- образование жидких кристаллов-жидкие кристаллы липидов.

---

### **3.2 Влияние среды на процесс кристаллизации.**

Структура кристаллов кристаллизующегося вещества определяется взаимодействием вещества со средой, в которой происходит кристаллизация. За нормальную кристаллизацию считается кристаллизация в чистой воде. Можно выделить несколько типов влияния среды на кристаллизацию.

---

#### **А-Вязкость.**

По мере увеличения вязкости среды будет происходить изменение видов кристаллов. Например, при кристаллизации соли кристаллы кубической формы перейдут в кристаллы дендритной (скелетной) формы. В вязкой среде происходит образование скелетной формы кристаллов-преимущественно растут вершина, а не грани кристаллической решетки.

---

#### **Б-Взаимодействие молекул.**

Взаимодействие молекул кристаллизующегося вещества с молекулами среды. При кристаллизации кристаллообразующего вещества в сложной среде (сыворотка), возможно взаимодействие молекул кристаллизующегося вещества с молекулами среды с образованием различных комплексов. В этом случае будет кристаллизоваться новое вещество, получившееся в результате химической реакции. В результате возможно появление кристаллов с новой структурой, отличной от вида кристаллов чистого вещества.

Кристаллогидраты.

Одним из примеров образования комплексных кристаллов являются кристаллогидраты, которые образуются при кристаллизации солей из водных растворов. Кристаллогидраты-кристаллы, содержащие молекулы воды и образующиеся, если в кристаллической решётке

катионы образуют более прочную связь с молекулами воды, чем связь между катионами и анионами в кристалле безводной соли.

В более общем случае-сольватация-процесс соединения молекул растворенного вещества с молекулами растворителя. В результате процесса сольватации образуются сольваты. Гидратация-частный случай сольватации, когда растворителем является вода.

-гидроксид натрия (каустическая сода) имеет формулу NaOH. Из водных растворов при температуре 12-61 градусов кристаллизуется в виде моногидрата (сингония ромбическая).

-гидрокарбонат натрия NaHCO<sub>3</sub> (бикарбонат натрия, натрий двууглекислый, пищевая сода).

Существенное влияние на кристаллизацию оказывает процесс гидратации, при котором выделяющиеся из раствора одна или несколько молекул растворенного вещества соединяются с одной или несколькими молекулами растворителя. При этом число присоединяющихся молекул растворителя может быть различным в зависимости от температуры и концентрации, при которых проводится кристаллизация. Вследствие гидратации вещество из раствора выделяется в виде кристаллогидратов определенной формы, содержащих вполне определенное количество молекул растворителя (воды), причем содержание кристаллизационной воды в кристаллах сказывается не только на их форме, но и на свойствах. Так, например, безводный сульфат меди CuSO<sub>4</sub> является бесцветным соединением, кристаллизующимся в виде призматических иголок ромбической системы, а пятиводный гидрат сульфата меди CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O образует крупные синие кристаллы триклинической системы. При нагревании до 100° этот гидрат теряет 4 молекулы воды, а при 240° полностью теряет всю кристаллизационную воду, переходя в безводный сульфат.

-----

### **В-Влияние концентрации веществ.**

Для повышения чувствительности титрографического метода исследования сыворотки крови можно применить предварительное разведение сыворотки крови дистиллированной водой в соотношении 1:1000. Это позволяет получить более четкую структуру растущих кристаллов кристаллообразующего вещества.

Волчецкий Алексей Леонидович. Кристаллографическое исследование сыворотки крови как метод оценки адаптивных реакций организма. Диссертация кандидата медицинских наук. Архангельск. 1998. 144 с.

В работе используется модифицированная методика кристаллизации. Кровь центрифугируют в течении 10 мин при 1000 оборотах в минуту. Полученную сыворотку разводят в соотношении 1:1000 (разбавитель-дистиллированная вода) для снижения гемморагического компонента. Полученный раствор пропускается через беззольный фильтр и отстаивается в течении 10 мин при комнатной температуре. К двум каплям полученной жидкости добавляется 20 капель спиртового раствора CuCl<sub>2</sub>. Полученный раствор отстаивается в течение 10 минут при комнатной температуре. Затем капли наносятся на предметное стекло.

-----

### **Г-Влияние примесей на рост кристаллов.**

Если в растворе присутствует более одной растворенной компоненты, то раствор можно рассматривать как многокомпонентный, или раствор одной (основной) компоненты с примесями. При кристаллизации некоторого вещества примеси можно разделить на два типа:

- примеси, которые не встраиваются в кристаллическую решетку,
- примеси, которые встраиваются в кристаллическую решетку.

Если примесь (второй компонент в растворе) не встраивается в кристаллическую решетку, то при росте кристалла молекулы примесей отесняются от растущих граней. Явление отталкивания инородных частиц растущими гранями кристалла было описано очень давно Лавалем. Кристаллизационным давлением называется максимально возможное при данном пересыщении (или переохлаждении) давление грани на препятствие. Численно оно равно

предельному давлению груза на «закрытую» грань площадью  $1 \text{ см}^2$ , при котором прекращается ее рост. Оказывается, что в процессе отталкивания или захвата растущим кристаллом инородных частиц играет роль, с одной стороны, величина давления, которое может оказать кристалл на такую частицу, с другой стороны-условия питания участков грани, находящихся в соприкосновении с инородными телами. Можно предположить, что практически любая инородная частица, попадающая в область роста кристалла, должна была бы им оттесняться. Однако инородная частица далеко не всегда оттесняется растущим кристаллом. Увеличение переохлаждения (пересыщения) ведет к увеличению вероятности захвата кристаллом частиц, несмотря на то, что кристаллизационное давление с увеличением переохлаждения (пересыщения) возрастает. Это объясняется тем, что в связи с разными условиями питания скорость роста «закрытого» участка грани, находящегося под препятствием, меньше, чем скорость роста «открытого» участка грани кристалла. Питание «закрытых» граней осуществляется через физически тонкий слой раствора (расплава), находящийся между частицей и гранью. Физические и химические свойства слоя, а следовательно и условия питания грани, определяются зависимостью поверхностного натяжения этого слоя от различных факторов: природы кристаллизуемого вещества, концентрации вещества и примеси, температуры кристаллизации, толщины слоя и т.п. Условия питания сводятся в конечном счете к зависимости скорости роста «закрытого» участка грани от поверхностного натяжения слоя. Когда скорость роста «закрытого» участка грани становится равной нулю, к нему прилипает инородная частица.

Однако, если молекулы примесей составляют всего 1% от количества основного компонента, то после нарастания очередных 100 слоев кристаллизуемого вещества, вся поверхность роста будет заблокирована молекулами примеси. При этом возможны различные варианты дальнейшего развития процесса кристаллизации.

-если слой примесей плотный, то доступ новых молекул кристаллизуемого вещества прекратится и рост кристалла остановится.

-если слой примесей не плотный, то молекулы кристаллизующегося вещества будут диффундировать сквозь слой примесей и кристалл будет продолжать медленно расти.

-если слой примесей плотный, но с разрывами, то кристалл будет расти в виде дендрита (сферолита) за счет проникновения кристаллизующегося вещества в разрывы блокирующей оболочки.

Если примеси встраиваются в кристаллическую решетку. Это происходит тогда, когда кристаллизующееся вещество вступает в реакцию с примесью и кристаллизуется как новое вещество, с новым видом кристаллов.

В 1783 г. Ромэ-Делиль заметил, что добавка мочевины меняет форму кристаллов, выпадающих из раствора поваренной соли: вместо обычных кубов растут октаэдры. Открытие Ромэ-Делиля считается первым исследованием о влиянии химических примесей на форму кристаллов.

Ионы, близкие по размерам и химическим свойствам к ионам основного вещества, занимают часть их мест в структуре, и образуется кристалл смешанного состава-твердый раствор. Такая примесь называется изоморфной.

Гораздо сильнее влияют на форму кристалло неизоморфные примеси. В кристалл они входят в качестве дефектов-посторонних атомов или включений. Появление дефектов вызывает усиление роста. А поскольку примесь поглощается избирательно-на одних гранях больше, на других меньше,-рост усиливается неодинаково.

В обычных условиях хлорид натрия кристаллизуется в форме кубов, а в присутствии мочевины-в форме октаэдров (восьмигранников). Квасцы из водных растворов кристаллизуются в форме октаэдров, а из водных растворов, содержащих мочевины,-в форме кубов. Форма кристаллов хлорида свинца изменяется при наличии ионов калия. Кристаллы фторида лития изменяют форму при наличии ионов калия, натрия и аммония. Если ионы лития осаждают (в виде фторида) путем прибавления фторида калия, то образуются кристаллы, имеющие форму куба. При осаждении ионов лития фторидом натрия образуются

гексагональные призмы, а если фторид натрия заменить фторидом аммония, то образуются кристаллы, имеющие форму прямоугольных розеток. То же можно сказать и о кристаллах оксалатов кальция, бария и стронция. При взаимодействии указанных катионов с оксалатом аммония образуются определенной формы кристаллы. Если оксалат аммония заменить щавелевой кислотой, то образуются кристаллы другой формы.

---

#### **Д-влияние температуры.**

При разных температурах происходят перестройки структуры воды, так называемые полиморфные переходы. В связи с перестройкой структуры воды сильно изменяются все свойства водных растворов, следствием чего является существенное изменение растворимости некоторых веществ. Это приводит к выпадению из раствора больших порций кристаллического вещества именно при  $T \sim T$  особых точек воды.

Установлено, что при изменении температуры от 0 до 100°C вода последовательно проходит пять таких превращений. Температурные границы переходов-0, 15, 30, 45, 60 и 100°C.- Температурная область жизни теплокровных животных находится в границах третьей фазы (30-45°C).

Характерно, что явление прохождения удельной теплоемкости воды через минимум при температурном изменении обладает своеобразной симметрией: при отрицательных температурах также обнаружен минимум этой характеристики. Он приходится на-20°C. Если вода ниже 0°C сохраняет не замерзшее состояние, например, будучи мелкодисперсной, то около-20°C резко увеличивается ее теплоемкость. Это установили американские ученые, исследуя свойство водных эмульсий, образованных капельками воды диаметром около 5 микрон.

Степень переохлаждения.

При различной степени переохлаждения (пересыщения) возможны различные механизмы роста кристалла. Например, кристаллизация салола из расплава. При переохлаждении 10 градусов салол кристаллизуется с образованием плоскогранных форм, послойный рост. При переохлаждении более 20 градусов в начале процесса форма кристаллов округлая (зародышевый механизм кристаллизации), а затем, когда степень переохлаждения достигает 10 градусов, снова появляются плоские грани.

1960-Фигуровский Н.А. Комарова Т.А. Романьков Ю.И. Влияние температуры на кристаллизацию солей калия из растворов. ЖФХ. 1960. 34. вып.8. с.1826.

---

#### **Е-влияние внешнего поля.**

Возможно управлять процессом кристаллизации с помощью внешнего электромагнитного поля. 1999-Алехин О.С. Бобров А.П. Герасимов В.И. Зарембо В.И. Некрасов К.В. Саргаев П.М. Суворов К.А. Способ управления процессом кристаллизации. Патент 2137572. 1999. Изобретение относится к прикладной физике и химии и может быть использовано для управления процессом кристаллизации различных материалов из растворов или расплавов. Способ заключается в воздействии на участок образования кристаллов электромагнитными волнами в диапазоне частот, соответствующих спектру поглощения кластеров жидкой фазы. Использование предлагаемого способа улучшает качество получаемого продукта за счет однородности по величине и составу кристаллов и повышения пластичности при незначительной мощности требуемого источника электромагнитного излучения (0,1-5,0 Вт/м<sup>3</sup>).

---

## **Ж-граница раздела «кристалл-среда» (межфазовая граница).**

Граница кристалл-среда представляет из себя тонкий переходный слой толщиной в несколько молекул, который обладает свойствами, отличающимися от свойств среды и свойств кристалла. Если кристаллизация происходит из водного раствора, то на границе кристалла образуется тонкий слой связанной воды, свойства которой сильно отличаются от свойств свободной воды.

Так как кристаллизация осуществляется из области, прилегающей к поверхности кристалла, то в этой области концентрация вещества понижена. За счет диффузии вещество переносится из раствора в эту область пониженной концентрации.

На поверхности снежинок при отрицательной температуре существует квазижидкий слой, который определяет рост и форму снежинок.

При кристаллизации «усов» (вискеров) из газовой фазы кристаллизация происходит из капли жидкости, которая формируется на конце «уса», кристаллизация происходит по схеме пар-жидкость-кристалл.

При кристаллизации из геля на поверхности кристаллов образуется пленка раствора, и кристаллизация в дальнейшем происходит не из геля, а из раствора. Иногда вокруг растущего в геле кристалла даже образуется полость.

Евзикова Нинель Захаровна дгмн,

Открытие N 4 Болгария, Авторское свидетельство № 469109 на изобретение.

Открытие 270 СССР от 29 ноября 1958 г.

"Закономерность пространственно-временного изменения морфологии минеральных индивидов в процессах природного кристаллообразования".

Григорьев Д.П., Евзикова Н.З., Минеев Д.А., Попов В.А., Шафрановский И.И., Юшкин Н.П.-граждане СССР, Костов И., Зидарова Б., Малеев М.-граждане Болгарии.

Исследования проводились специалистами Института прикладной минералогии Болгарской академии наук и Института геологии Коми филиала АН СССР в рамках темы «Гидротермальные метасоматические процессы» проблемно-тематического плана научного сотрудничества двух академий.

Формула открытия: "Установлена неизвестная ранее закономерность пространственно-временного изменения морфологии минеральных индивидов в процессах природного кристаллообразования, заключающаяся в формировании находящихся в парагенетическом, морфологическом и аналитическом соответствии эволюционных габитусных рядов минералов с проходящей через максимум ретикулярной плотностью граней и проявляющаяся в кристалломорфологической зональности природных кристаллов, минеральных тел, месторождений и рудных полей". Суть в том, что в центральной части месторождения образуются правильные кристаллы. По краям месторождения образуются кристаллы неправильной формы.

-----

### 3-влияние скорости кристаллизации.

При медленной кристаллизации происходит образование правильных кристаллов. При быстрой кристаллизации происходит образование дендритных, звездчатых форм.



Рис. 3-2-1. Кристаллы соли магния ( $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$ ), образующиеся при медленной (слева) и быстрой (справа) кристаллизации.

---

### 3.3 Двумерные кристаллы.

В соответствии с размерностью можно выделить несколько типов кристаллов:

- трехмерные кристаллы-это обычные кристаллы,
- двумерные кристаллы-это кристаллы, образующиеся в тонких пленках,
- одномерные кристаллы-это кристаллы в виде иголок,
- кристаллы с дробной размерностью-это дендриты, которые имеют дробную фрактальную размерность.

Особой разновидностью кристаллов являются двумерные кристаллы. Двумерные кристаллы образуются при кристаллизации вещества в тонком слое, на поверхности, в тонкой расщелине. Строение двумерных кристаллов принципиально отличается от строения трехмерных кристаллов. В двумерном случае возможно только пять типов кристаллических решеток Браве.

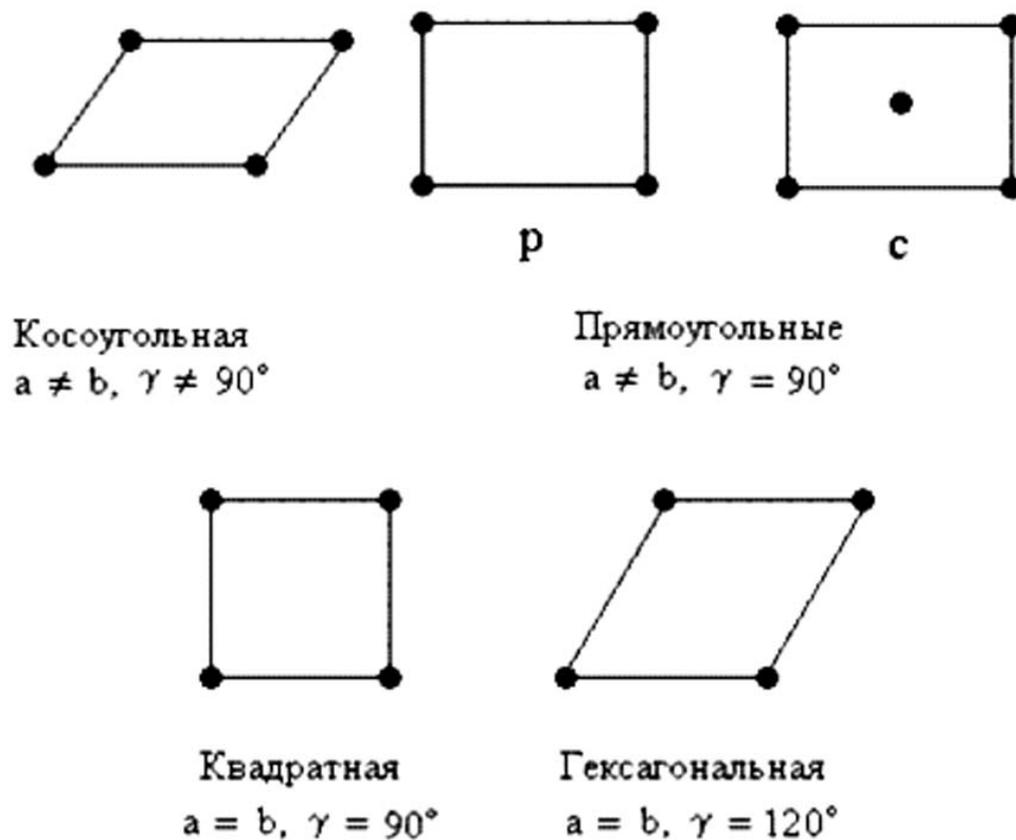


Рис. 3-3-1. Пять типов двумерных решеток Браве.

Пример двумерного кристалла-графен-слой атомов углерода в виде двумерной гексагональной кристаллической решетки.

---

### 3.4 Игольчатые кристаллы.

Простейшим типом кристаллов являются кристаллы в виде игл. Иглы являются одномерными кристаллами. Одной из причин, определяющих диаметр растущего игольчатого кристалла может быть концентрация примесей. Чем выше концентрация примесей, блокирующих рост кристалла-тем более тонким образуется кристалл. При малой концентрации примесей могут вырастать игольчатые кристаллы с большим диаметром.

---

### 3.5 Скелетные кристаллы.

Существует принципиальное различие между дендритным и скелетным кристаллом. Скелетный кристалл-это единый кристалл с центром, из которого происходит рост кристалла, и у которого все ветви растут вдоль кристаллических осей. Дендритный кристалл представляет собой множество отдельных кристаллов (ветвей дендрита). У дендритного кристалла имеется центр, из которого он начал расти, но ветви ориентированы произвольным образом, и не имеют выделенной ориентации.

Скелетные кристаллы бывают двух основных типов: трехмерные и двумерные (плоские).

Шафрановский И.И. и Мокиевский В.А. разделили все трехмерные скелетные формы на "рёберники", "гранники" и "вершинники", и разработали систематику скелетных кристаллов. В зависимости от того, какие компоненты кристалла растут, можно выделить следующие три типа кристаллов:

- правильный кристалл-растут вершины, ребра, грани,
- реберный скелетный кристалл-растут вершины и ребра,
- вершинный скелетный кристалл-растут только вершины.

При росте вершинного скелетного кристалла от основных ветвей (ветвей первого порядка) могут отходить ветви второго порядка, затем ветви третьего порядка, и т.д. Таким образом образуются дендриты самородного серебра Ag.

Полное название скелетного кристалла определяется четырьмя понятиями:

- размерность (двухмерный, трехмерный),
- тип (правильный, реберный, вершинный),
- вещество, из которого состоит кристалл,
- порядок (нулевой, первый, второй, третий,...).

Например, трехмерный вершинный скелетный кристалл серебра третьего порядка.

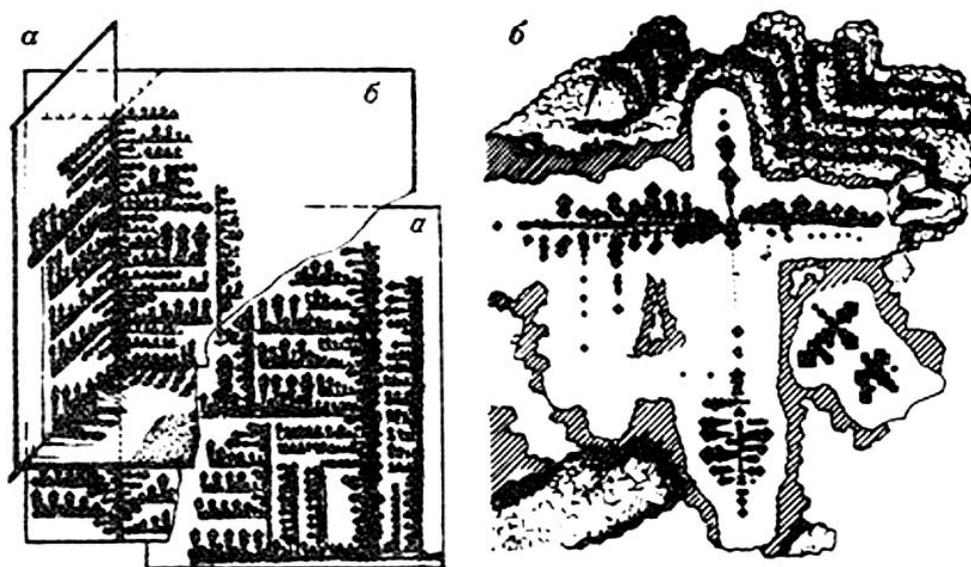


Рис. 3-5-1. Трехмерный вершинный скелетный кристалл серебра третьего порядка.

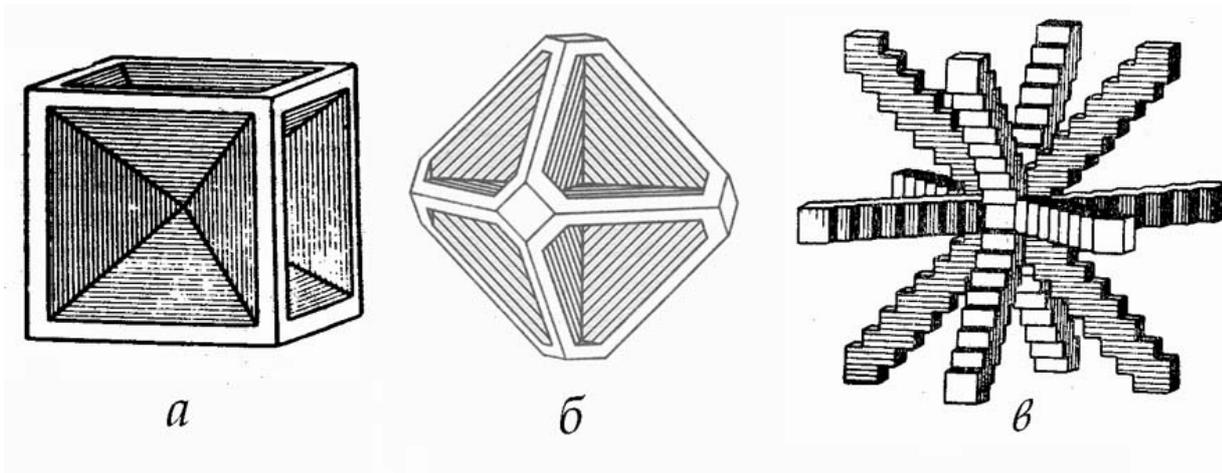


Рис. 3-5-2. Трехмерные скелетные кристаллы:  
 а-реберный скелетный кристалл поваренной соли NaCl,  
 б-реберный скелетный кристалл пирита FeS<sub>2</sub>,  
 в-вершинный скелетный кристалл меди Cu первого порядка.

Конкретная форма скелетных кристаллов зависит от пересыщения раствора; при повышенных пересыщениях возникают реберники, при очень больших-вершинники. При больших пересыщениях рост скелетов идет иррациональными поверхностями, ветви скелетов часто клиновидные, кинжалообразные; в направлении-к вектору роста ветвей скелета плоские грани вообще отсутствуют. Во многих случаях механизм роста скелетных кристаллов дислокационный, но при больших пересыщениях кристаллы растут вероятно за счет двумерных зародышей. При снижении пересыщения появляется ступенчатая поверхность, образованная плоскими гранями с рациональными символами.

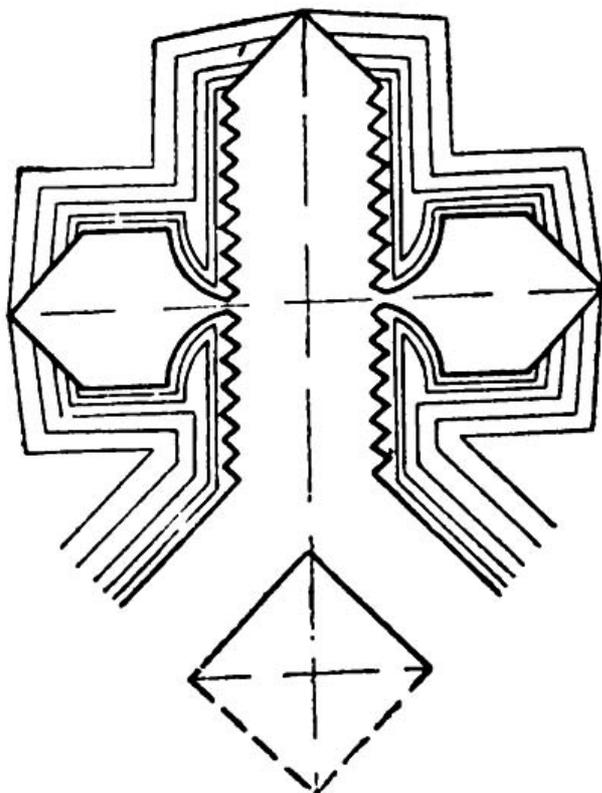


Рис. 3-5-3. Схема образования боковой ветви второго порядка с тонкой перемычкой у основания при росте скелетного кристалла.

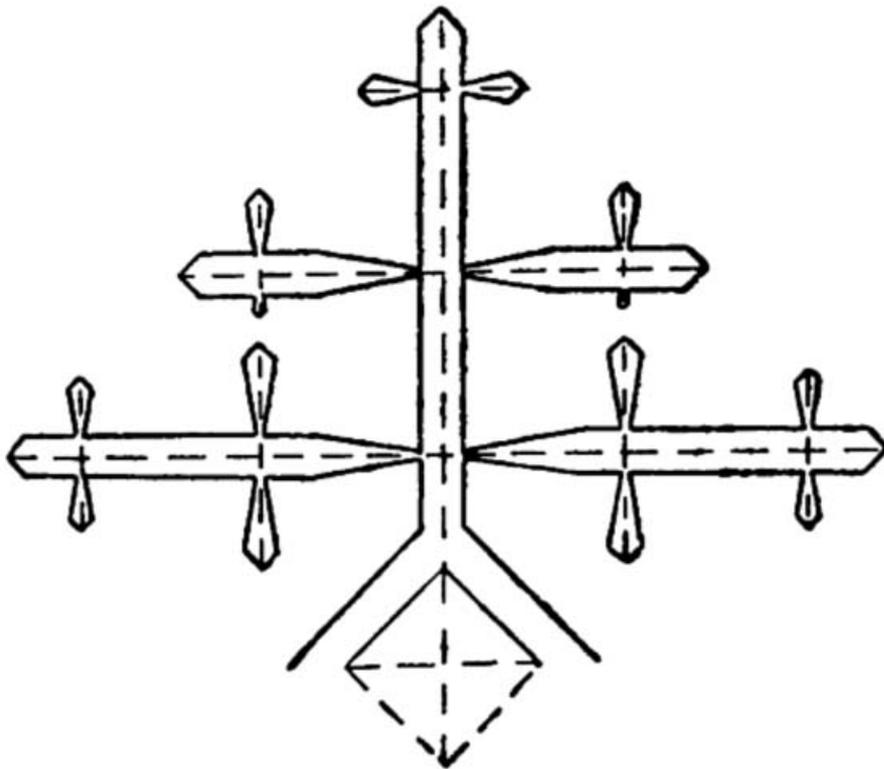


Рис. 3-5-4. Образование ветвей третьего порядка при росте скелетного кристалла.

Зависимость типа скелетных кристаллов от температуры:

- При нормальной температуре растут правильные кристаллы.
- При более низкой температуре растут скелетные кристаллы.
- При очень низкой температуре вырастает много мелких сферолитов.

Основные причины образования скелетных кристаллов:

- наличие примесей, которые уменьшают скорость роста граней,
- пересыщение, которое увеличивает скорость роста верши.

Имеется целый ряд взаимосвязанных параметров кристаллизации:

- время кристаллизации (быстрая кристаллизация),
  - концентрация раствора (пересыщение),
  - вязкость среды,
  - скорость диффузии, коэффициент диффузии,
  - скорость поступления кристаллизующегося вещества,
- 

### 3.6 Дендритные кристаллы.

Основные условия образования дендритных кристаллов:

- быстрая (неравновесная) кристаллизация,
- неоднородность среды.

Дендриты растут в направлении градиента концентрации. Дендриты образуются в неоднородной среде, в которой существуют области с повышенной плотностью, в которых невозможна кристаллизация. При росте дендритов из раствора основную роль в формообразовании дендритов играют примеси.

Кроме дендритной кристаллизации существует еще один способ образования дендритных образований это **агрегация а условиях ограниченной диффузии (diffusin-limit**

**aggregation DLA).** В этом случае так же образуются дендриты, но их структура определяется не направлением кристаллических осей, а условиями кристаллизации. Фрактальная размерность получающихся кластеров равна примерно 1.7.



Рис. 3-6-1. Дендритный кластер, образованный из раствора сульфата мети в электролитической ячейке.

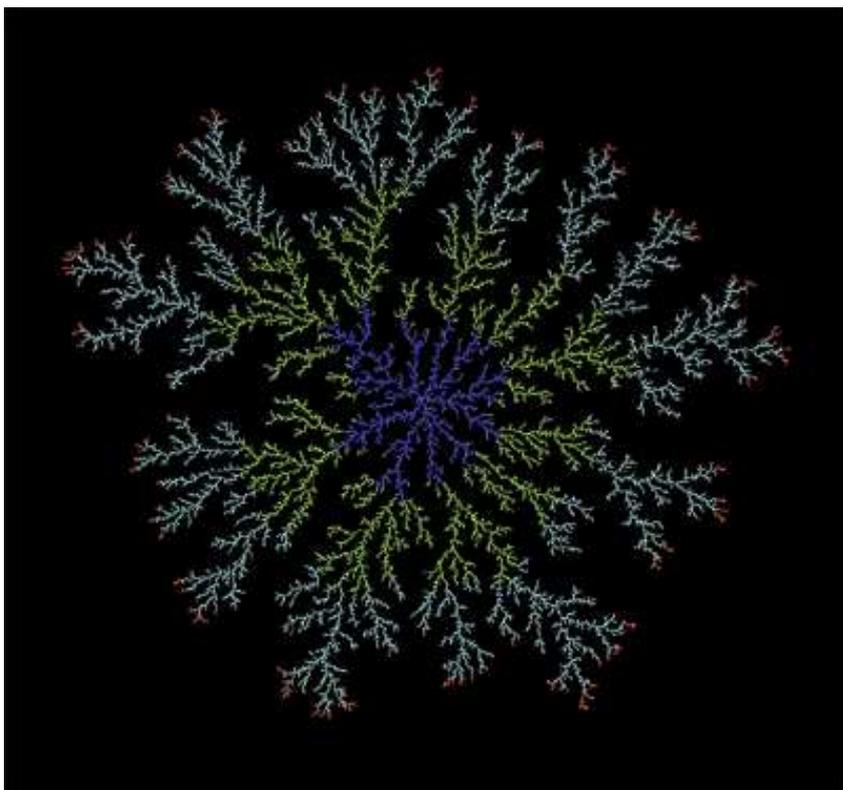


Рис. 3-6-2. Математическое моделирование образования дендритного кластера, содержащего 33.000 частиц.

1981-Т. А. Witten Jr, L. M. Sander, Phys. Rev. Lett. 47, 1400 (1981)

1984-R. Ball, M. Nauenberg, T. A. Witten, Phys. Rev. A 29, 2017 (1984)

### 3.7 Сферолиты.

В зависимости от размерности сферолиты бывают двух основных типов: трехмерные и двумерные (плоские).

В зависимости от способа роста сферолиты бывают двух основных типов: радиальные и концентрические. Радиальные сферолиты состоят из игольчатых кристаллов, растущих из одного центра. Концентрические сферолиты образуются последовательным осаждением вещества на поверхность растущего сферолита. В сечении концентрические сферолиты имеют вид колец, которые соответствуют изменению условий осаждения вещества на поверхность сферолита. Пример концентрического сферолита-жемчужина. Наиболее часто сферолиты образуются при кристаллизации полимеров.

Один из путей образования сферолитов-расщепление кристалла.

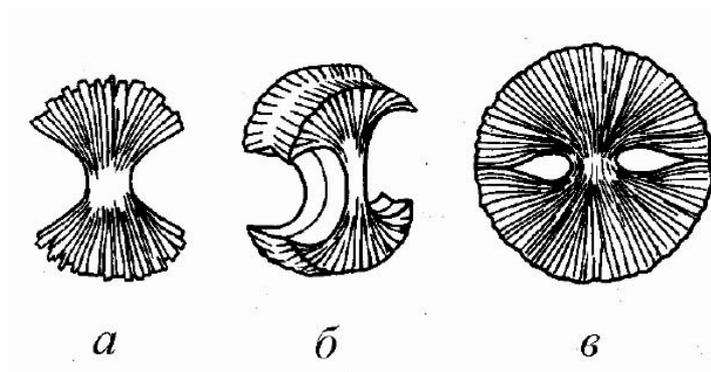


Рис. 3-7-1. Образование сферолита путем расщепления кристалла.

---

### 3.8 Кристаллизация хлористого аммония.

#### 3.8.1 Трехмерные скелетные кристаллы хлористого аммония.

Хлористый аммоний (нашатырь)- $\text{NH}_4\text{Cl}$  кристаллизуется в виде скелетного кристалла:

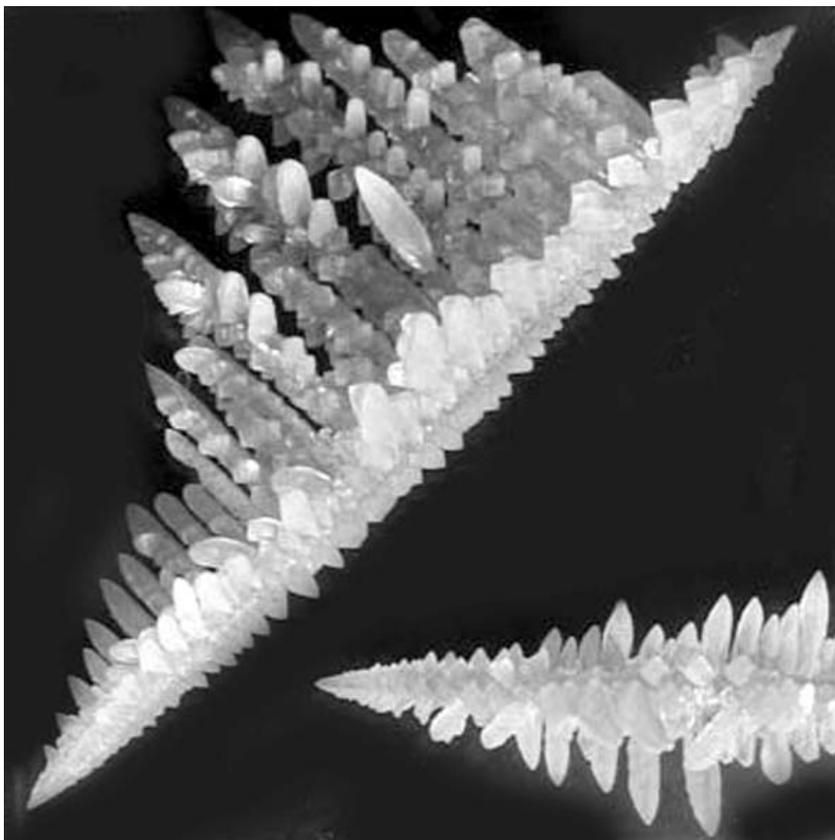


Рис. 3-8-1. Трехмерный скелетный кристалл хлористого аммония.

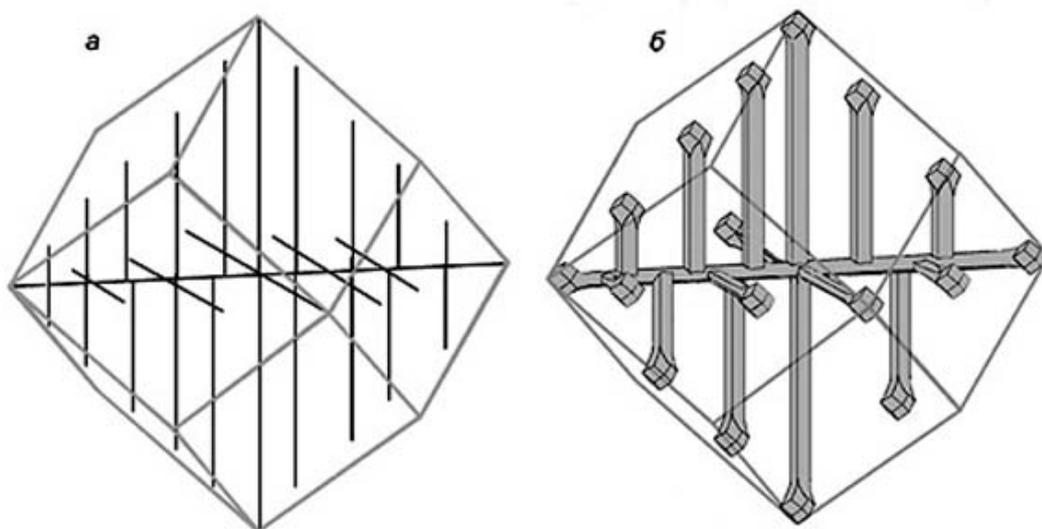


Рис. 3-8-2. Схема скелета и дендрита хлористого аммония.

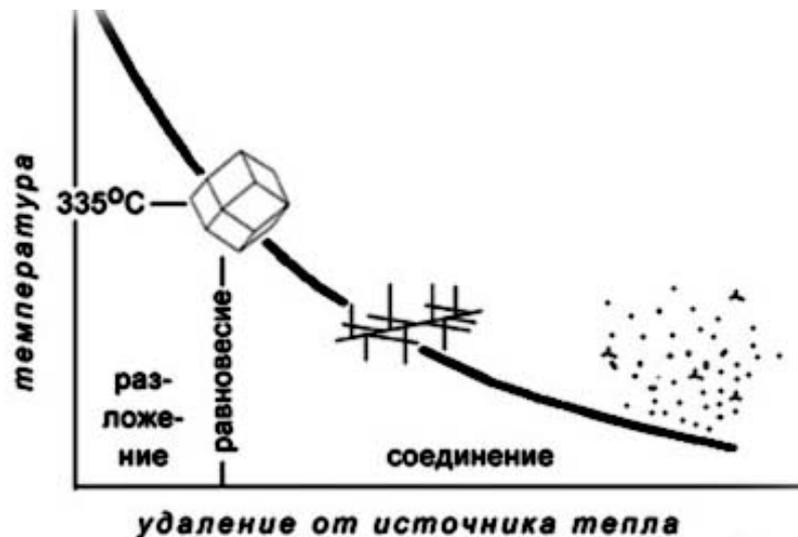


Рис. 3-8-3. Зависимость формы кристалла хлористого аммония от температуры.

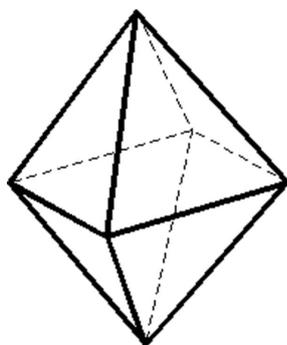


Рис. 3-8-4. Октаэдр.

Нашатырь образует трапецеэдрические кристаллы, реже додекаэдрические и кубические, имеющие изогнутые, ступенчатые грани, приобретая тетрагональный, ромбоэдрический облик.

Чем ниже температура, тем сильнее переохлаждение, и тем быстрее происходит кристаллизация. При равновесной температуре (335 градусов) происходит образование правильных кристаллов в виде ромбододекаэдра. При более низкой температуре возникают проблемы с питанием растущего кристалла, и возникают скелетные кристаллы. При очень низкой температуре (сильное переохлаждение), кристаллизация происходит очень быстро, и образуется множество мелких кристалликов.

### 3.8.2 Двумерные скелетные кристаллы хлористого аммония.

Кристаллизация хлористого аммония из водного раствора между двумя стеклами является примером дендритной кристаллизации. При температуре 33 градуса в 100 граммах воды растворяется 33 грамма хлористого аммония, при 100 градусах растворяется 75 грамм хлористого аммония. Ветви дендрита отходят под прямым углом. Хлористый аммоний начинает кристаллизоваться из раствора в виде микроскопических октаэдрических кристаллов. Затем возникают ветви дендрита в углах октаэдра. Ветви оказываются перпендикулярными друг другу. Вырастает октаэдрический дендрит. Те ветви, которые параллельны стеклам, имеет возможность вырасти большими. Те ветви, которые ориентированы под углом к поверхности стекол, вырастают короткими.

При добавлении мочевины  $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$  к раствору хлористого аммония, изменяется форма кристаллов. Вместо октаэдрических образуются кубические дендриты.

-Саратовкин Д.Д. Дендритная кристаллизация. Москва. Металлургиздат. 1957. 126с.++

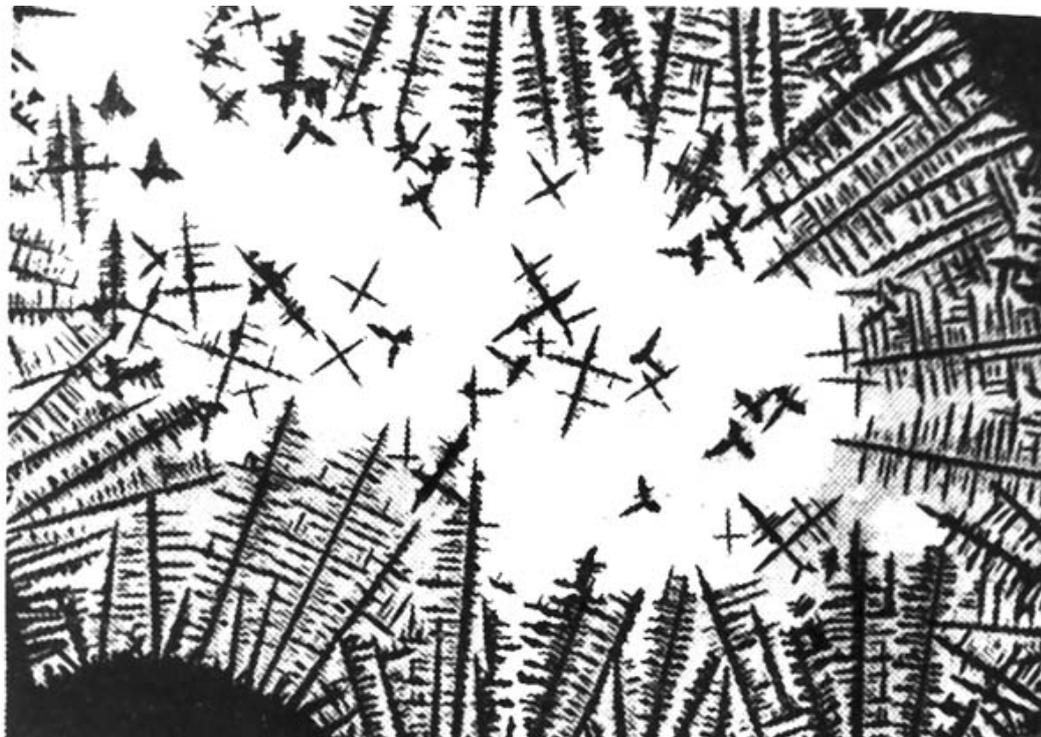


Рис. 3-8-5. Двумерные дендриты хлористого аммония.

### 3.9 Дендриты диоксида марганца.

#### 3.9.1 Двумерные дендриты диоксида марганца.

Дендриты минералов образуются при кристаллизации в тонких трещинах. Например, дендриты диоксида марганца-MnO<sub>2</sub> (минерал пиролюзит).



Рис. 3-9-1. Плоские (двухмерные) дендриты диоксида марганца, образовавшиеся в тонкой трещине. Отраженный свет. Поле зрения 30 мм.

---

#### 3.9.2 Трехмерные дендриты диоксида марганца.



Рис. 3-9-2. Трехмерные дендриты диоксида марганца в агате, дендро-агат. Отраженный свет. Поле зрения 30 мм.

---

## Глава 4. Кристаллизация соли-хлорида натрия-NaCl.

### 4.0 Кристаллизация соли.

1932-Stranski I.N. Рост и растворение кристаллов типа NaCl. Z. Phys. Chem. 1932. 17B. P.127.

---

1940-Тильманс Ю.Я. Влияние примесей ионов разных металлов на кристаллизацию хлористого и бромистого аммония из водных растворов. Труды Одесского индустриального института. 1940. вып.293.

1941-Тильманс Ю.Я. Кристаллизация хлористого и бромистого аммония из водных растворов в присутствии примесей ионов разных металлов. ЖОХ. 1941. вып.П. с.869-979.

1951-Тильманс Ю.Я. О дендритной кристаллизации солей из водных растворов. ДАН СССР. новая серия. 1951. т.78. №1. с.83-86.+

1952-Тильманс Ю.Я. О дендритной кристаллизации разных солей из водных растворов. ЖОХ. 1952. т.22. вып.3. с.384-395.

1957-Тильманс Ю.Я., Кристаллизация солей из водных растворов в присутствии примесей разных ионов, Фрунзе, Изд. АН КиргССР, 1957.

---

1954-Фигуровский Н.А., Комарова Т.А., Исследование кинетики кристаллизации солей из пересыщенных растворов, ЖФХ, 1954. 28, вып. 8, с.1479.

---

1935-Саратовкин Д.Д. (Томск, ТПИ) Распределение примесей при кристаллизации. Доклады АН СССР. 1935. т.4. вып.8-9. с.307-310.+

1957-Саратовкин Д.Д. Дендритная кристаллизация. М. 1957. 127с.+

1958-Саратовкин Д.Д. Куликов В.А. Каушанская П.И. Стереоскопические наблюдения скелетных и дендритных форм роста кристаллов. Известия ТПИ. Томск. 1958. 95. с.206.

---

1956-Ахумов Е. И., Пылкова Е. В., О переохлаждении двухкомпонентных насыщенных растворов, ДАН СССР, 1956. т.108, № 5, с.857-860.+

1960-Ахумов Е. И., Исследование пересыщенных водных растворов солей, Труды ВНИИГ, вып. 42, Госхимиздат, 1960.

---

1957-Jeszenczky V. К механизму роста кристаллов NaCl. Axta. Phys. Acad. Sci. Hung. 1957. 8. 31-2. p.147.

---

1960-Rumford F., Bain J., Контролируемая кристаллизация хлористого натрия, Trans. Inst. Chem. Eng. 1960. 38, № 1, p.10.

---

1965-Славнова Е.Н. Гордеева Н.В. Ситник Т.К. Влияние поверхностно-активной примеси на концентрацию водных растворов солей при «насыщении». Кристаллография. 1965. 10. вып.5. с.677.

---

#### 4.1 Кристаллизация соли при различных условиях.

NaCl-поваренная соль, хлорид натрия (sodium chloride), натриевая соль соляной кислоты, минерал галит (относится к хлоридам). Состав-соединение катиона-Na и аниона-Cl (его химическая формула-NaCl). Размер иона Cl-0,19 нм, размер иона Na-0,11 нм.

Таблица 4-1. Свойства хлорида натрия.

Название	Хлорид натрия, поваренная соль
Английское название	Sodium Chloride
Формула	NaCl
Молекулярный вес	58,44
Размер молекулы	0,30 нм
Содержание г/л	9 г/л
Содержание ммоль/л	6,5 ммоль/л
Растворимость	390 г/л
Кристаллы	куб
Плотность	2,165 г/см <sup>3</sup>

Концентрация хлорида натрия в сыворотке составляет 0,9% (9 г на 1 литр)-это одна из важных физиологических констант.

Растворимость соли.

Растворимость соли в воде очень хорошая. При 21 градусе в 100 г воды растворяется 39 г соли. В воду можно добавлять соль и она будет растворяться до тех пор, пока хватает молекул воды для образования гидратных оболочек вокруг ионов. Как только вся вода оказывается связанной-раствор соли становится насыщенным, и растворение прекращается. Вся избыточная соль будет выпадать в осадок в виде кристаллов.

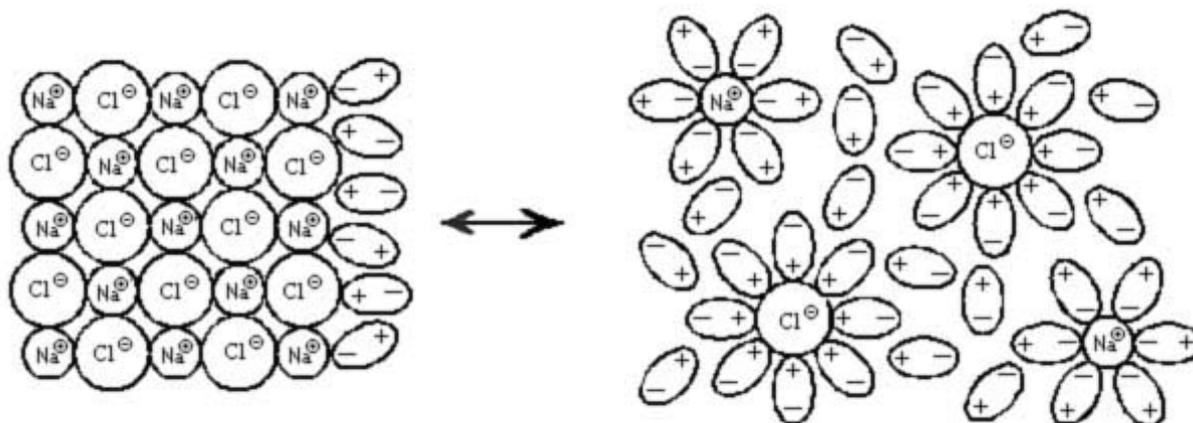


Рис. 4-1-1. Гидратные оболочки ионов соли в биожидкости.

В водном растворе хлора устанавливается равновесие:



Из водного раствора кристаллизуется клатрат Cl<sub>2</sub> x 6H<sub>2</sub>O. Клатраты-соединения включения, образованы включением молекул вещества («гостя») в полости кристаллической решётки, образованной молекулами другого типа («хозяевами») (решётчатые клатраты).

В неводных растворах хлорид натрия образует коллоидные растворы желто-красного цвета.

По симметрии кристаллов галит относится к минералам кубической сингонии (у него кубическая симметрия элементарных ячейки). Элементарная ячейка имеет форму куба, в котором Na (натрий) занимает центры ребер, а Cl (хлор)-углы и центры граней.

Более крупные ионы хлора образуют плотную кубическую упаковку, в свободных узлах которой (в вершинах правильного октаэдра) расположены ионы натрия.

Форма кристаллов соли-куб, однако, могут формироваться и другие формы: октаэдр, шестоватая, скелетная.

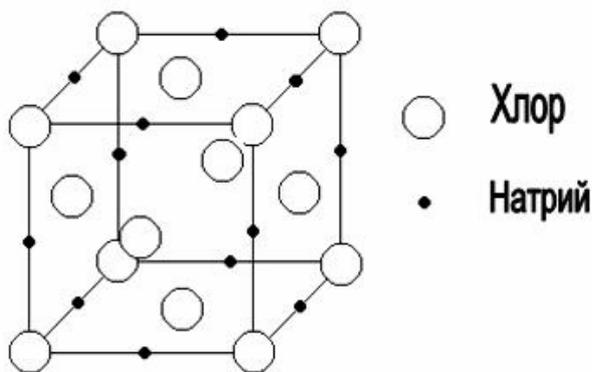


Рис. 4-1-2. Строение кристалла хлорида натрия.

В зависимости от строения, кристаллы делятся на ионные, ковалентные, молекулярные и металлические. Ионные кристаллы построены из чередующихся катионов и анионов, которые удерживаются в определенном порядке силами электростатического притяжения и отталкивания. Электростатические силы ненаправленные: каждый ион может удержать вокруг себя столько ионов противоположного знака, сколько помещается. Но при этом силы притяжения и отталкивания должны быть уравновешены и должна сохраняться общая электронейтральность кристалла. Все это с учетом размеров ионов приводит к различным кристаллическим структурам. Так, при взаимодействии ионов  $\text{Na}^+$  (их радиус 0,11 нм) и  $\text{Cl}^-$  (радиус 0,19 нм) возникает октаэдрическая координация: каждый ион удерживает около себя шесть ионов противоположного знака, расположенных по вершинам октаэдра. При этом все катионы и анионы образуют простейшую кубическую кристаллическую решетку, в которой вершины куба попеременно заняты ионами  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ . Аналогично устроены кристаллы  $\text{KCl}$ ,  $\text{CaO}$  и ряда других веществ.

Кристаллическая форма зависит от условий кристаллизации. При различных условиях кристаллизации (температура и вязкость среды) скорость кристаллизации по отдельным граням различается, поэтому кристаллы принимают различную форму. Каждая форма кристаллов остается устойчивой только в определенном интервале температур и давлений. При достижении предельных условий происходит переход одной кристаллической формы в другую, сопровождающийся тепловым эффектом. Каждая кристаллическая форма определяется свойственной только ей упругостью пара и растворимостью.

Форма кристаллов хлорида натрия зависит от многих параметров:

- 1-растворитель (вода, этиловый спирт), куб или пирамида,
  - 2-рН раствора (кислотная или щелочная среда)-куб или октаэдр,
  - 3-температура
  - 4 Зависимость формы кристаллов от концентрации (степени пересыщения).
  - 5-вязкости среды, куб переходит в дендрит,
  - 6-наличия примесей (при наличии мочевины кубическая форма переходит в октаэдр),
  - 7 зависимость формы кристаллов соли от скорости кристаллизации.
  - 8-условия кристаллизации (в объеме, на плоскости, между двумя стеклами), куб в дендрит,
-

#### **4.1.1 Зависимость формы кристаллов соли от растворителя.**

Форма кристаллов хлорида натрия зависит от растворителя:

- растворитель-вода, кристаллы-кубические,
- растворитель-этиловый спирт, кристаллы-пирамидальные,
- растворитель-раствор аммиака (нашатырный спирт), кристаллы-порошок-хлопья.

1911-Ritzel A. Габитус кристаллов хлористого натрия в зависимости от растворителя. Z. Kristallogr. 1911. 49. №2. p.152.

---

#### **4.1.2 Зависимость формы кристаллов соли от кислотности среды.**

Форма кристаллов соли зависит от кислотности среды. В нейтральной среде кристаллы имеют форму куба. В кислой или щелочной среде кристаллы имеют форму октаэдра. Советские ученые В. И. Михеев и И. И. Шафрановский вскрыли динамический характер поведения структур в активных средах кристаллизации. В соответствии с правилом Браве, галит растет в виде кубов: наибольшую плотность имеют грани {100}. Но так бывает только в нейтральной среде. Если же кристаллизация идет в присутствии активных-кислых и щелочных-примесей, то плотность сеток следует считать по ионам одного сорта-либо катионам, либо анионам. В таком случае самыми плотноупакованными оказываются сетки {111}, и в соответствии с правилом Браве габитус кристалла изменяется на октаэдрический.

---

#### **4.1.3 Зависимость формы кристаллов соли от температуры.**

При изменении температуры изменяется форма кристаллов.

- +30-квадратная призма,
- +25-квадратная призма,
- +20-пирамидальный октаэдр,
- +15-кубическая моноклинная,
- +10-кубическая моноклинная,
- +5-моноклинический кристалл,
- 5-плоская моноклиническая,
- 20-плоские кристаллы.

При понижении температуры форма кристаллов изменяется от объемной к плоской. При низкой температуре не хватает энергии на образование объемного кристалла.

При отрицательной температуре хлорид натрия кристаллизуется в виде кристаллогидрата. Кристаллогидрат хлорида натрия (дигидрат хлористого натрия)  $\text{NaCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  и безводная соли находятся в равновесии с насыщенным раствором при температуре +0,15 градусов. При температуре от +0,15 до -21,2 градуса дигидрат кристаллизуется. При медленной кристаллизации образуются тонкие иглы. При быстрой кристаллизации образуются хорошо ограниченные и развитые моноклинно-призматические кристаллы. Иногда кристаллогидрат кристаллизуется в виде прозрачных шестигранных пластинок.

---

#### **4.1.4 Зависимость формы кристаллов соли от концентрации (степени пересыщения).**

Чем больше концентрация соли, тем большего размера образуются кристаллы, тем больше площадь дендритов. При испарении воды количество закристаллизовавшегося вещества пропорционально количеству растворенного вещества.

При малой величине пересыщения растут обычные кристаллы путем послойной кристаллизации. При больших пересыщениях (больше некоторой величины, называемой

пределом морфологической устойчивости) из раствора растут дендриты. Объясняется это тем, что вершины кристаллов соприкасаются с более пересыщенным раствором, чем их грани. Опережая в росте боковые грани, вершины внедряются в глубь неиспользованного раствора, что способствует их дальнейшему быстрому росту и т.д.

Скелетные кристаллы обычно растут из сильно пересыщенных растворов. Полагают, что их образование в этих условиях происходит в двух случаях.

**-Во-первых, скелетные кристаллы растут, когда диффузия вещества к кристаллу затруднена, поэтому кристалл быстрее растет теми своими частями, у которых больше удельная поверхность, т.е. это выступающие части кристалла-его вершины и ребра.**

-Во-вторых, скелетные кристаллы образуются, когда в растворе есть не входящие в кристалл примеси (**белки**), оседающие на его гранях. Эти примесные частицы отталкиваются растущим кристаллом, их плотность все возрастает в центре граней, а у вершин и ребер она меньше, поэтому рост у вершин и ребер идет быстрее, а в центре граней замедляется.

В вязких средах с недостаточным перемешиванием для растущих кристаллов наиболее доступны вершины и ребра. Поэтому кристаллы приобретают дендритную форму.

Дендриты формируются в растворах при быстрой кристаллизации вещества в стесненных условиях в вязкой среде.

---

#### **4.1.5 Зависимость формы кристаллов соли от вязкости среды.**

Чем меньше вязкость-тем более правильные кристаллы образуются. При высокой вязкости биожидкости образуются тонкие длинные дендриты. При малой вязкости биожидкости образуются дендриты из плоских кристаллов.

1-малая концентрация, малая вязкость-кристаллов мало, кристаллы крупные,

2-малая концентрация, высокая вязкость-кристаллов мало, кристаллы мелкие

3-высокая концентрация, малая вязкость-кристаллов много, кристаллы крупные

4-высокая концентрация, высокая вязкость-кристаллов много, кристаллы мелкие.

---

#### **4.1.6 Зависимость формы кристаллов соли от наличия примесей.**

При кристаллизации в сложной среде возможно осаждение примесей на растущих гранях кристалла. Это приводит к изменениям в форме образовавшихся кристаллов. Особенно сильно меняется форма кристаллов под влиянием примесей, находящихся в исследуемом растворе и в растворе реактива. Примеси либо адсорбируются на поверхности, либо попадают («устраиваются») внутрь кристалла. В обоих случаях при наличии примесей может изменяться форма кристаллов.

Отмечено, что кристаллы NaCl, выделяющиеся из смешанного раствора, значительно прочнее и крупнее, чем из чистого водного раствора.

На форму кристаллов влияют поверхностно-активные вещества, которые изменяют поверхностную энергию граней кристалла. Форма кристаллов зависит от тех веществ, которые селективно адсорбируются некоторыми гранями растущего кристалла и тормозят их рост.

-Хлористый натрий из чистого водного раствора кристаллизуется в форме кубов, с примесью мочевины-в форме правильных октаэдров, с примесью борной кислоты-в форме кубов с усеченными углами.

-При добавлении глюкозы хлористый натрий кристаллизуется в виде ромбоэдров.

-Чем выше концентрация белков в растворе, тем более разветвленные и изогнутые дендриты при кристаллизации в тонком слое.

---

#### 4.1.7 Зависимость формы кристаллов соли от скорости кристаллизации.

При кристаллизации основным параметром является время кристаллизации.

1-медленная кристаллизация, равновесная кристаллизация, высокая диффузия кристаллизующегося вещества в растворе, медленная кристаллизация в геле. Образуются правильные кристаллы.

2-быстрая кристаллизация, медленная диффузия кристаллизующегося вещества в растворе. Образуются скелетные кристаллы.

3-очень быстрая кристаллизация, сильно пересыщенный (переохлажденный) раствор. Образуется много мелких кристаллов.

1949-Фридляндер И.Н. Исследование форм роста кристаллов в зависимости от скорости охлаждения. Труды ВИАМ. 1949. №95.

1955-Малкин В.И. К вопросу о зависимости формы кристаллов от скорости роста. Проблемы металловедения и физики металлов. 1955. №4. с.113.

#### 4.1.8 Зависимость формы кристаллов соли от условий кристаллизации.

При кристаллизации соли возможны различные варианты:

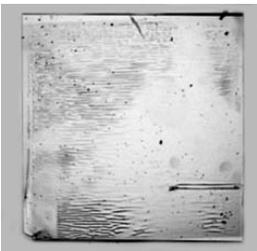
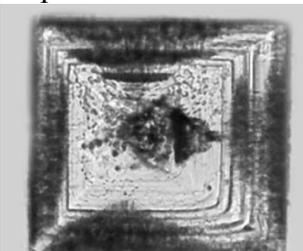
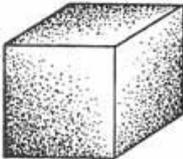
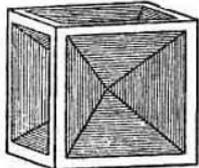
-кристаллизация в объеме. В этом случае происходит образование кристаллов кубической формы.

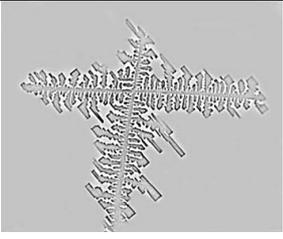
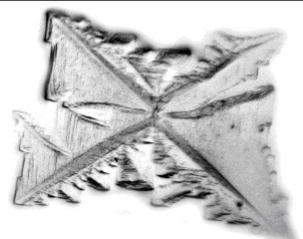
-кристаллизация в тонком слое жидкости на плоской поверхности. Кристаллизация ограниченная одной плоскостью. В этом случае образуются кристаллы в виде пирамид и дендритов.

-кристаллизация в тонкой пленке между двумя стеклами. Кристаллизация ограниченная двумя плоскостями. В этом случае образуются кристаллы в виде плоских четырехугольных пластин.

Если кристаллы хлорида натрия растут при испарении раствора с поверхности пористой керамики, то они часто приобретают форму волокон. В случае испарения раствора соли с поверхности бумаги (с добавлением желтой кровяной соли) получаются сростки кристаллов в форме веточек-дендритов.

Таблица 4-2. Различные типы скелетных кристаллов.

NaCl	2D-кристалл Кристаллизация в тонком слое	2,5D кристалл Кристаллизация на плоскости	3D-кристалл Кристаллизация в объеме
Правильный	Пластина 	Пирамида 	Куб 
Скелетный 1-го порядка			

Скелетный 2-го порядка			
Скелетный 3-го порядка			
Дендрит			

#### 4.2 Кристаллизация соли методом открытой капли.

При кристаллизации раствора соли по краю капли образуется кольцо из кристаллов соли. Как правило, это несколько крупных кристаллов в виде пирамиды, и много мелких кристаллов. Обычно внешнее кольцо возникает при испарении коллоидных растворов, а раствор соли-это истинный раствор. Факт возникновения кольца для раствора соли можно объяснить следующим образом. При испарении воды концентрация соли повышается. В некоторый момент концентрация достигает критического значения и начинают образовываться мелкие кристаллики соли. Эти кристаллики имеют размеры, соответствующие размерам коллоидных частиц, и поэтому выносятся течениями на край капли, где и происходит дальнейший рост кристаллов.

На краю и в центральной части вырастает несколько крупных кристаллов соли в виде пирамид. Высота пирамид больше исходной высоты капли. Кристаллы соли хорошо смачиваются раствором. Вокруг кристаллов можно наблюдать возвышение поверхности раствора. За счет поступления новых порций раствора происходит рост кристаллов. В динамике пирамида растет из плоского кристалла, который нарастает слоями сверху.

При кристаллизации раствора соли образуются правильные кристаллы соли в виде кубиков и пирамидок. Если соли в растворе было много, то образуется сплошная корка из мелкокристаллической соли. Если соли в растворе было мало, то образуются отдельные кристаллы соли правильной формы. Если испарение происходило быстро (при высокой температуре), то образуется много мелких кристалликов соли. Если испарение происходило медленно (при низкой температуре), то образуется небольшое количество больших правильных кристаллов соли. Если кристаллизация происходит из высыхающей кали, то высота больших кристаллов превышает исходную высоту капли. Это происходит потому, что рост кристаллов осуществляется за счет раствора, который обволакивает (смачивает) растущий кристалл в виде тонкой пленки.

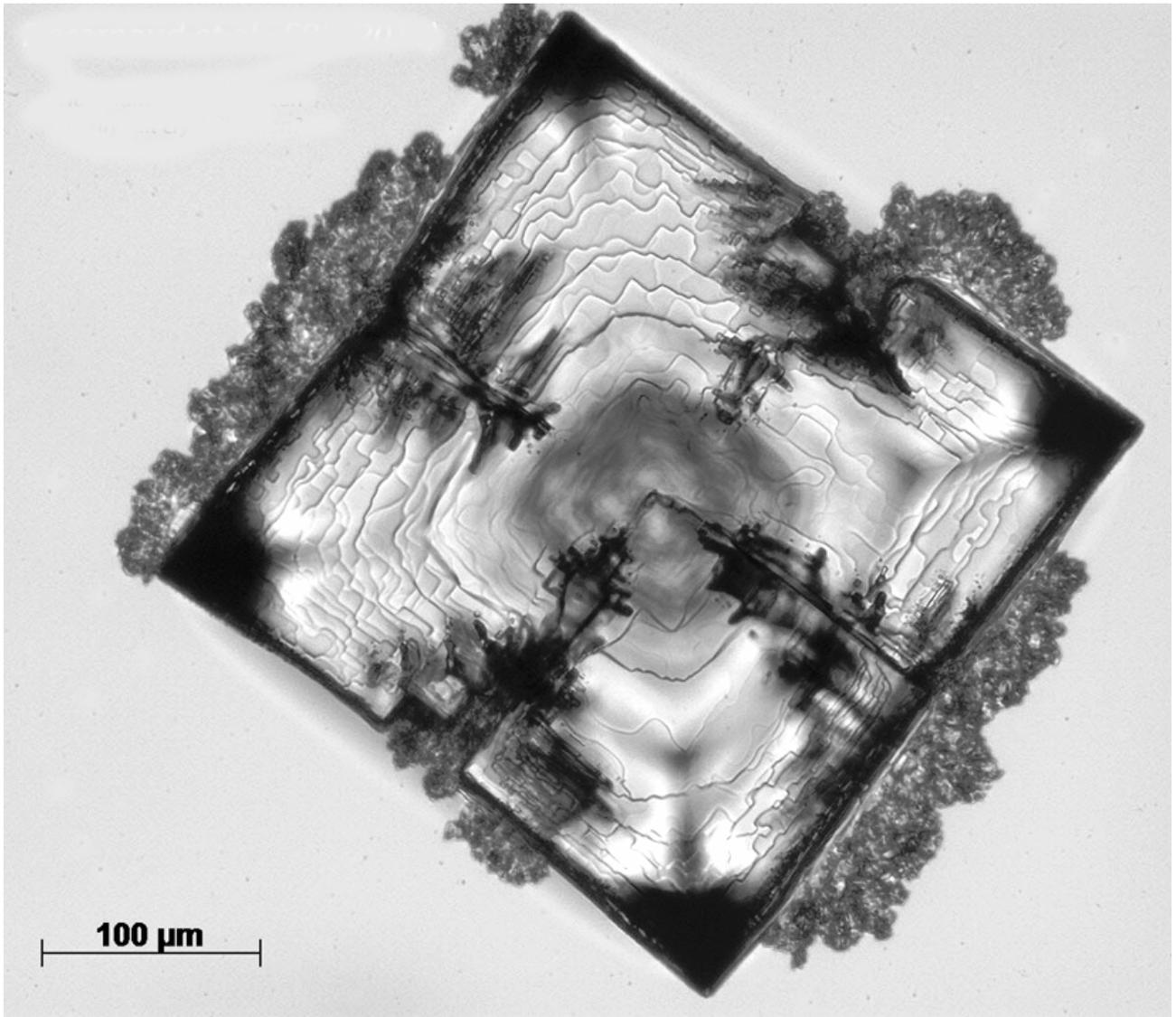


Рис. 4-2-1. Кристалл соли при кристаллизации на поверхности.

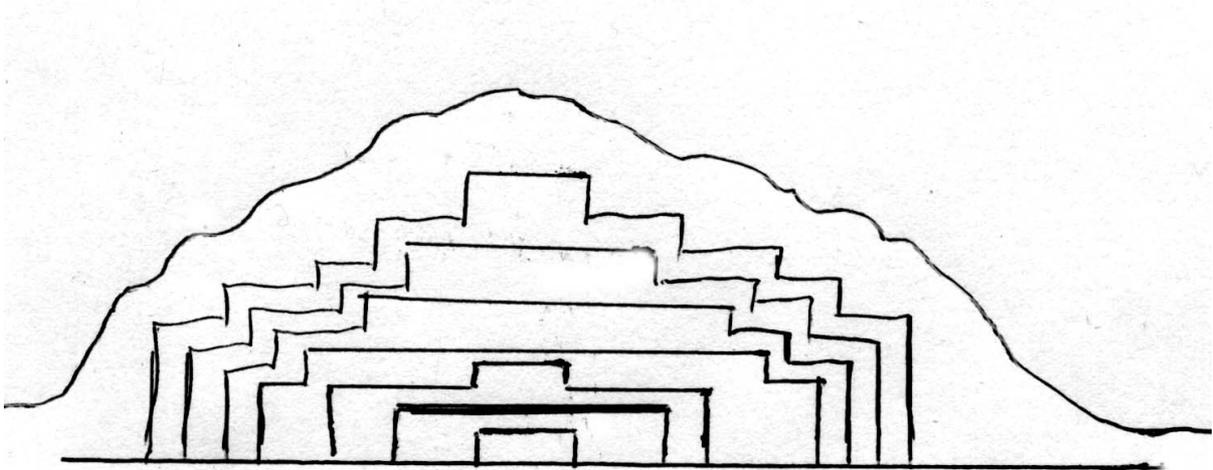


Рис. 4-2-2. Рост кристалла соли в виде пирамиды под тонким слоем пленки раствора.

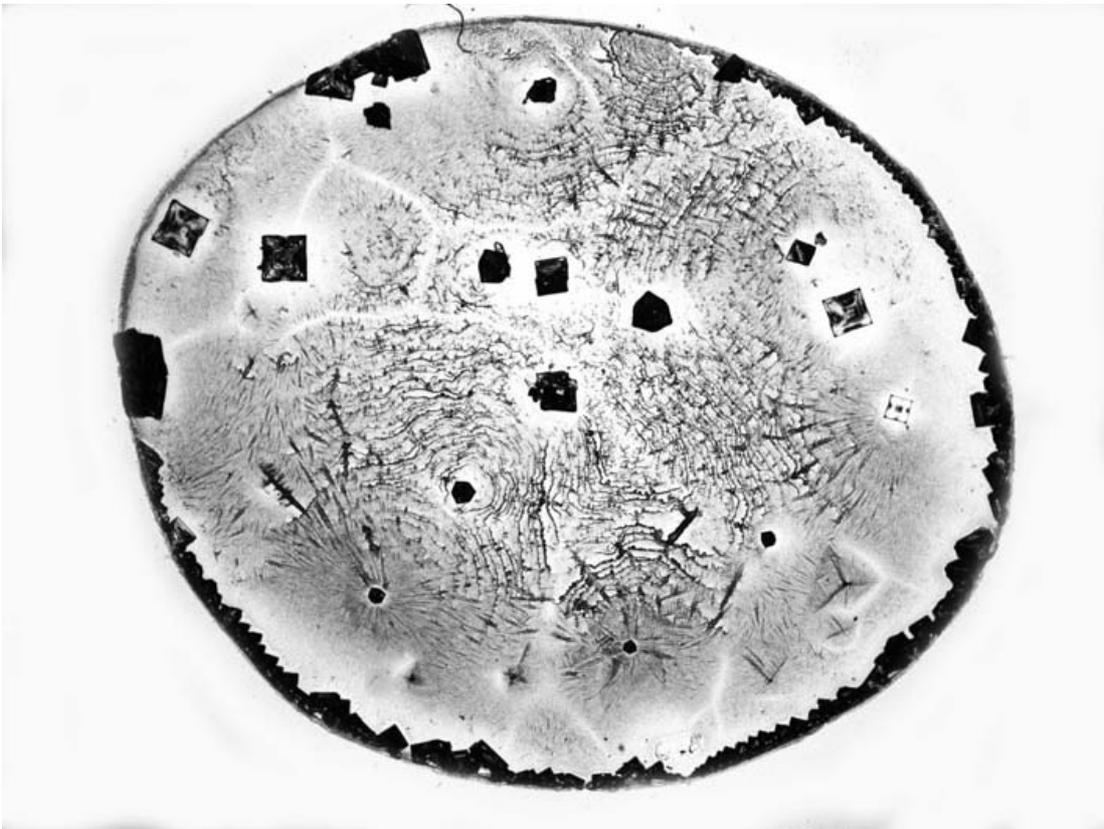


Рис. 4-2-3. Кристаллограмма соли. Проходящий свет. Поле зрения 10 мм.



Рис. 4-2-4. При кристаллизации соли возможно разрастание кристаллов за пределами капли. Проходящий свет. Поле зрения 5 мм.

При кристаллизации соли происходит образование крупных кристаллов на внешнем крае капли. По краям капли жидкость испаряется быстрее, чем в центре, поэтому и рост кристаллов начинается не с центра, а с периферии капли.

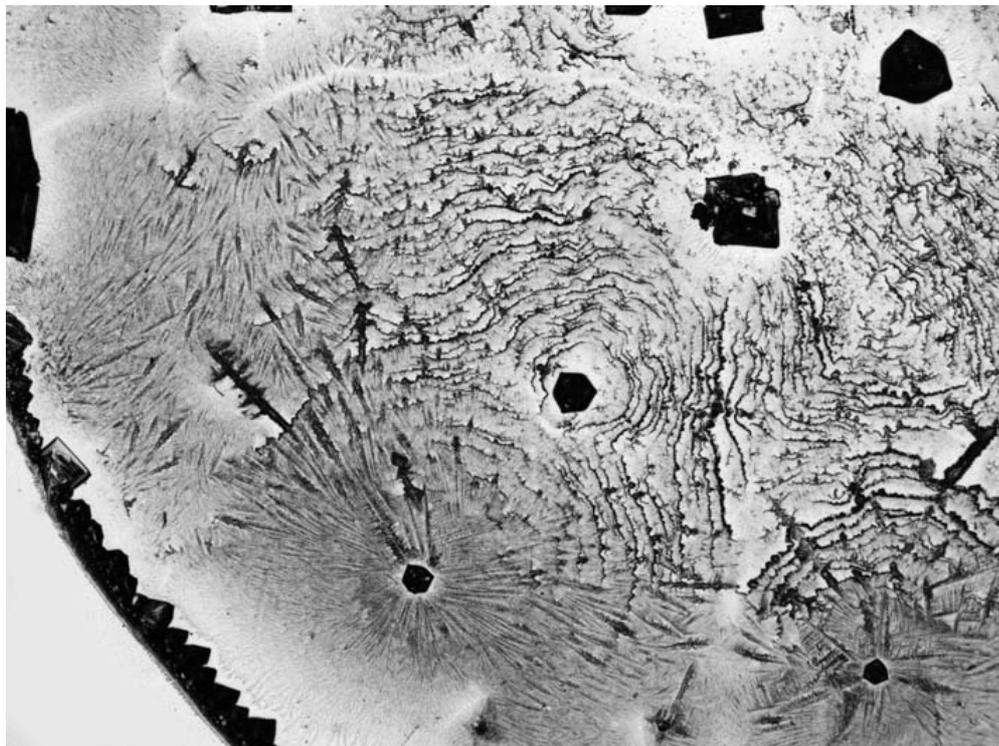


Рис. 4-2-5. Кристаллограмма соли. Проходящий свет. Поле зрения 5 мм.

В центральной зоне кристаллизация происходит с образованием областей, имеющих строение сферолита.

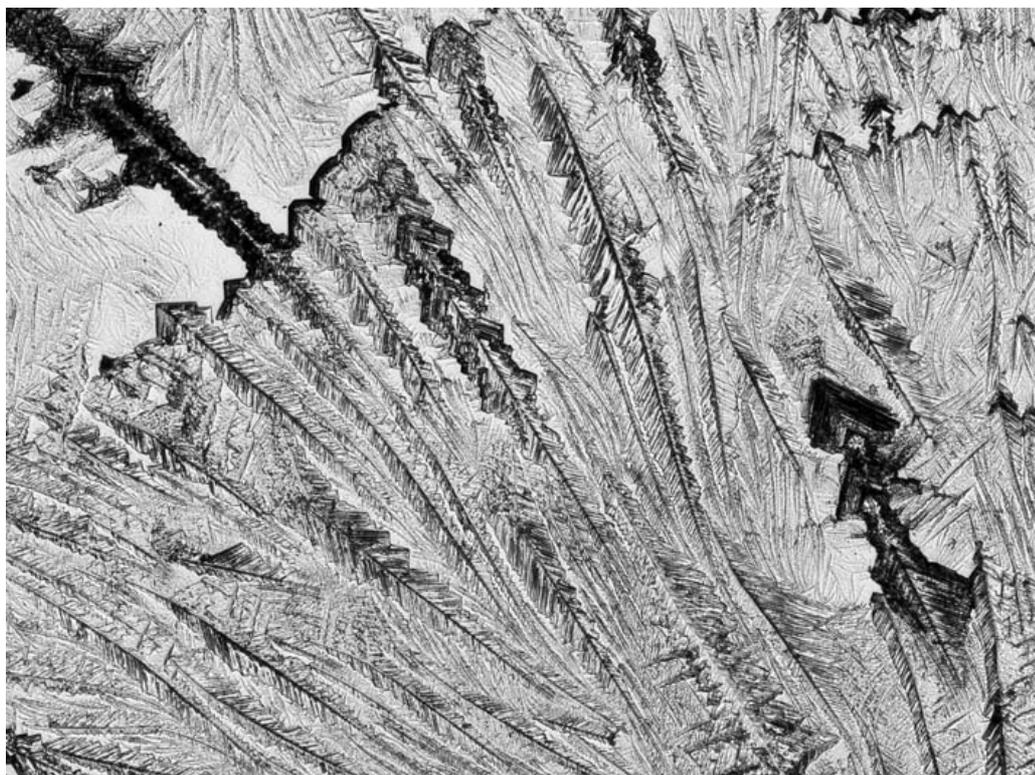


Рис. 4-2-6. Кристаллограмма соли. Проходящий свет. Поле зрения 1 мм.

Кристаллы соли в центральной зоне капли имеют перистое строение, в виде сферолита.

-Чашечкин Ю.Д. Бардаков Р.Н. Экспериментальное исследование процессов структуризации в высыхающих каплях растворов солей и тонких суспензий. Астрахань. 2012. с.141-155. В работе исследовался процесс кристаллизации 3% раствора поваренной соли в воде. Кристаллизация соли происходила в основном по периметру капли. Первоначально кристаллы NaCl имеют форму квадратных пластинок. Из таких пластинчатых кристаллов путем послойного роста формируется пирамида с характерной штриховкой на гранях.

---

### 4.3 Кристаллизация соли в вязкой среде.

#### 4.3.1 Кристаллизация соли в вязкой среде методом открытой капли.

Кристаллизация соли существенным образом зависит от вязкости среды.

А-Кристаллизации капли чистого раствора соли. Происходит образование тонкой пленки мелких кристаллов соли, в которой возвышается несколько крупных кристаллов соли в виде пирамид.

Б-Соль + сахар.

-При малых концентрациях сахара не образуется тонкой пленки мелких кристаллов соли, образуется тонкая аморфная пленка сахара. Остаются только крупные кристаллы соли в виде правильных пирамид.

-При высокой концентрации сахара происходит образование большого количества толстых дендритов соли первого порядка среднего размера. Пирамид не образуется.

-При очень высокой концентрации сахара образуется сплошное поле дендритов соли второго порядка средней толщины

В-Соль + глицерин.

-При малых концентрациях глицерина не образуется тонкой пленки мелких кристаллов соли, образуется тонкая аморфная пленка глицерина. Остаются только крупные кристаллы соли в виде правильных пирамид.

-При большой концентрации глицерина образуется много пирамидок среднего размера.

Г-Соль + желатин.

-При малых концентрациях желатина образуются крупные пирамидки, и тонкий слой из тонких длинных дендритов соли третьего порядка. Местами ветви дендритов изогнуты.

-При высоких концентрациях желатина образуются крупные пирамидки, и толстый слой из тонких длинных дендритов соли четвертого порядка. Местами ветви дендритов идет под углом 60 градусов к основной ветви.

Таблица 4-3. Кристаллизация соли с различными добавками.

Добавка	Мало	Много
-	Крупные пирамидки, Тонкий слой кристаллов	Крупные пирамидки, Тонкий слой кристаллов
сахар	Крупные правильные пирамиды	Дендриты первого порядка, толстые, среднего размера
глицерин	Крупные правильные пирамиды	Много правильных пирамид среднего размера
желатин	Крупные пирамидки, тонкий слой длинных тонких дендритов третьего порядка.	Крупные пирамидки, толстый слой длинных тонких дендритов четвертого порядка.

---

### Исследования кристаллизации соли в вязких растворах.

1903-Стефан Ледюк (Stéphane Leduc A.N.) (1853-1939), французский физик,

Он проводил исследования кристаллизация соли. Для замедления кристаллизации в раствор добавили желатин (gelatin or gum).

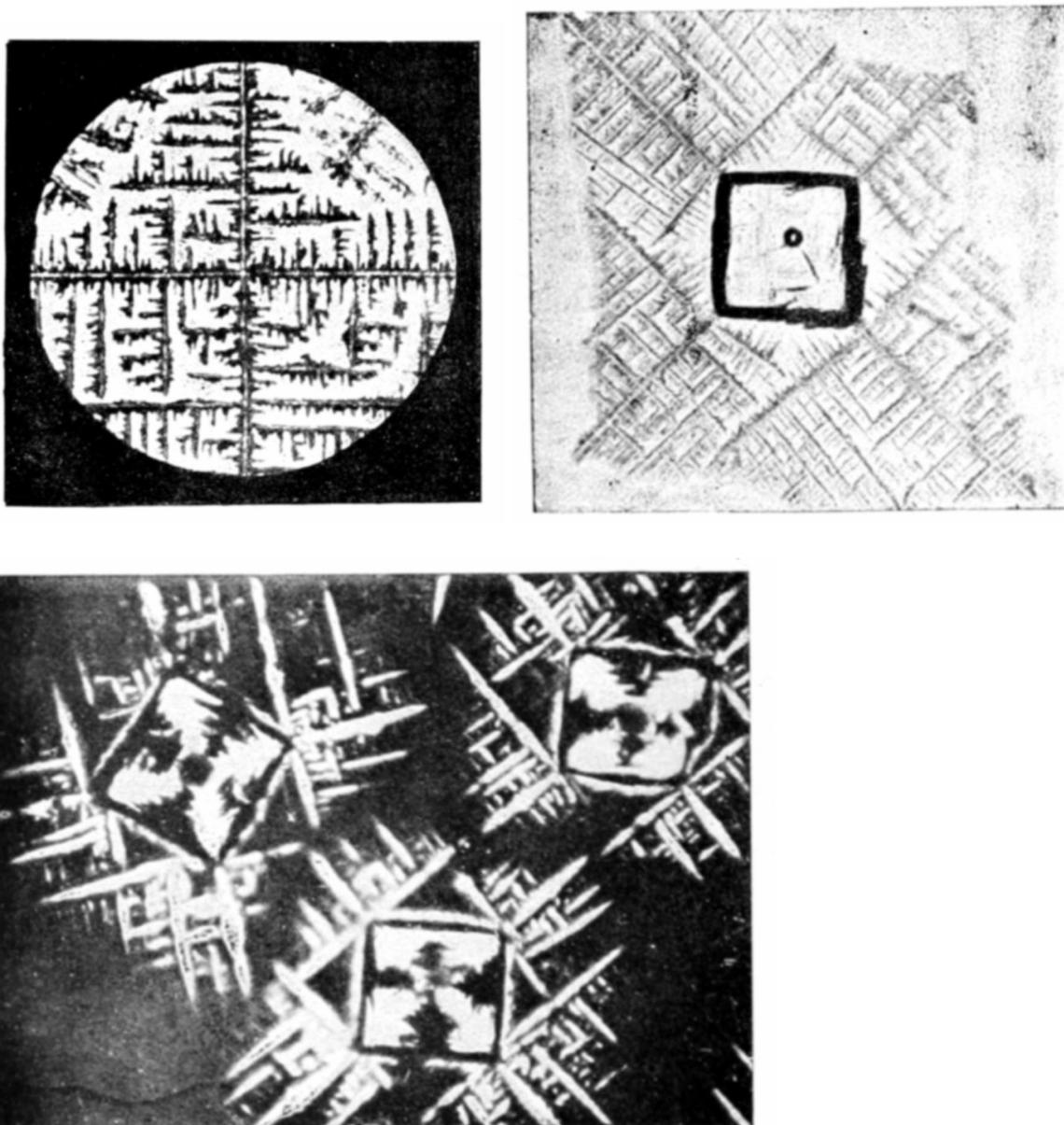


Рис. 4-3-1. Кристаллизация соли в вязком растворе.

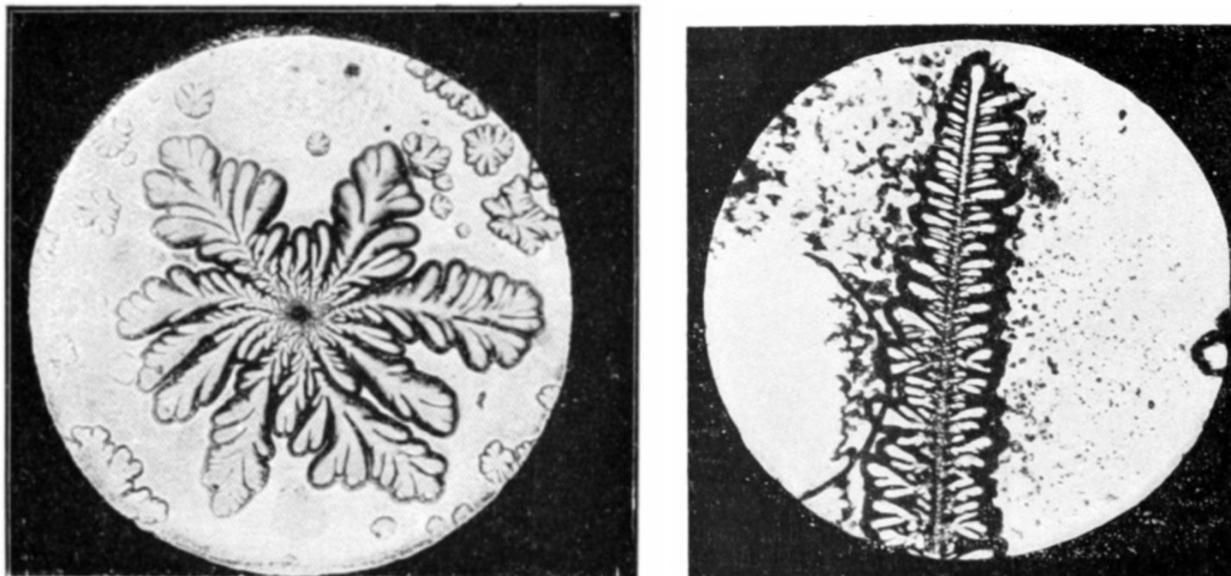


Рис. 4-3-2. Кристаллизация соли (NaCl) и хлорида аммония в коллоидном растворе.

В 1903 году на конгрессе в Angers он высказал предположение, что строение образовавшихся кристаллов может использоваться для определения вещества, находящегося в растворе.

1911-Dr. Stéphane Leduc. Mechanism of life. 1911.+  
-----

**1903- Carbonell** у Soles (Barcelona) аналогичную работу выполнил, о которой он сделал доклад на International Congress of Medicine at Madrid in 1903,

1903- Carbonell. Aplicacion de la crystallogenia experimental à la investigacion toxicologica de cas alcaloïdes. 1903.  
-----

1952-Мокиевский В.А. Семенюк С.Н. Скелетный рост кристаллов в вязкой среде. Записки всесоюзного имнералогического общества. 1952. вып.2. с.1001-1043.

1954-Изучением кристаллизации солей NaCl и KCl в растворе высокомолекулярных соединений (глюкоза, поливинилпирролидоН занимался Carl Koch.

1954-Von Carl Koch. Feinbau und Entstehungsweise von Kristallstrukturen in getrockneten Tropfen hochmolekularsalzhaling Flussigkeiten. 1954. Bd. 138. Heft. 2. p.81-86.+  
-----

1956-Аринштейн Э. А., Влияние диффузии на кинетику кристаллизации, ЖЭТФ, 1956. 30, вып.2, с.414.

1983-Wolfenden Richard. Waterlogged Molecules. Science. 1983. Vol.222. No.4628. p.1087-1093.+  
-----

1968-Distler G.I. Jour. Crst. Growth. 1968. 3,4. p.175.

1968-Distler G.I. Vlasov V.P. Thin Solid Films. 1969. 3. p.333.

1968-Distler G.I. Jour. Crst. Growth. 1971. 9. p.76.

1984-Anderson H.E., Reid B.L. Vicinal, long range and extremely long range effects on growth of sodium chloride crystals from aqueous solutions containing protein. Applied physics communications. 1984. 4(2-3). P.217-239.+  
-----

### 4.3.2 Кристаллизация соли в вязкой среде методом закрытой капли.

Рассмотрим кристаллизацию раствора соли в воде с добавлением глюкозы. При малых концентрациях соли образуются небольшие дендриты соли с округленными краями.

При более высокой концентрации соли образуются дендриты из плоских прямоугольных пластин.

При высокой концентрации соли происходит формирование структуры в центральной части пластин соли. На пластинах начинает формироваться второй слой. Начинает формироваться трехмерная структура, имеющая строение по высоте.

### 4.3.3 Моделирование кристаллизации соли (рост дендрита) в вязкой среде.

Моделирование роста кристаллов соли является важной задачей, так как соль часто используется в качестве кристаллообразующего вещества при тедеографическом методе исследования.

Важно отметить, что при моделировании роста дендрита соли на самом деле моделируется рост скелетного кристалла соли. Существует принципиальное различие между дендритным и скелетным кристаллом. Скелетный кристалл-это единый кристалл с центром, из которого происходит рост кристалла, и у которого все ветви растут вдоль кристаллических осей. Дендритный кристалл представляет собой множество отдельных кристаллов, ветвей. У дендритного кристалла имеется центр, из которого он начал расти, но ветви ориентированы произвольным образом, и не имеют выделенной ориентации.

#### 1992-Екатеринбург, УПИ

1992-Минц Р.И. Скопинов С.А. Кадушников Р.М. Берг Д.Б. Диффузно-ограниченная агрегация в тонких пленках водно-солевых растворов белка на твердотельной подложке. Эксперимент и компьютерная модель. Журнал физической химии. 1992. т.66. №2. с.352-355.+

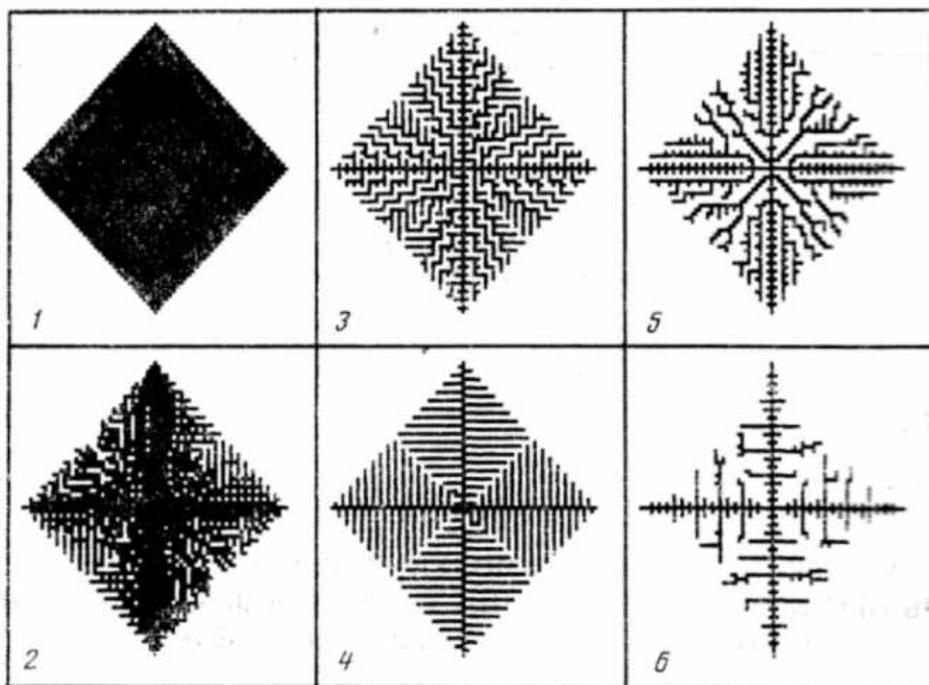


Рис. 4-3-3. Зависимость формы кристаллов от начальной концентрации и скорости диффузии.

Мартюшев Л.М. Селезнев В.Д. Скопинов С.А.

Компьютерное моделирование кристаллизации соли на подложке с помощью метода диффузных потоков. Письма в Журнал технической физики. 1996. т.22. вып.4. с.12-17.+

Мартюшев Л.М. Скопинов С.А.

Компьютерное моделирование кристаллизации соли из биожидкостей. Кристаллографические методы исследования в медицине. Сборник научных трудов 1-й Всероссийской научно-практической конференции. Москва.1997. с.33-36.

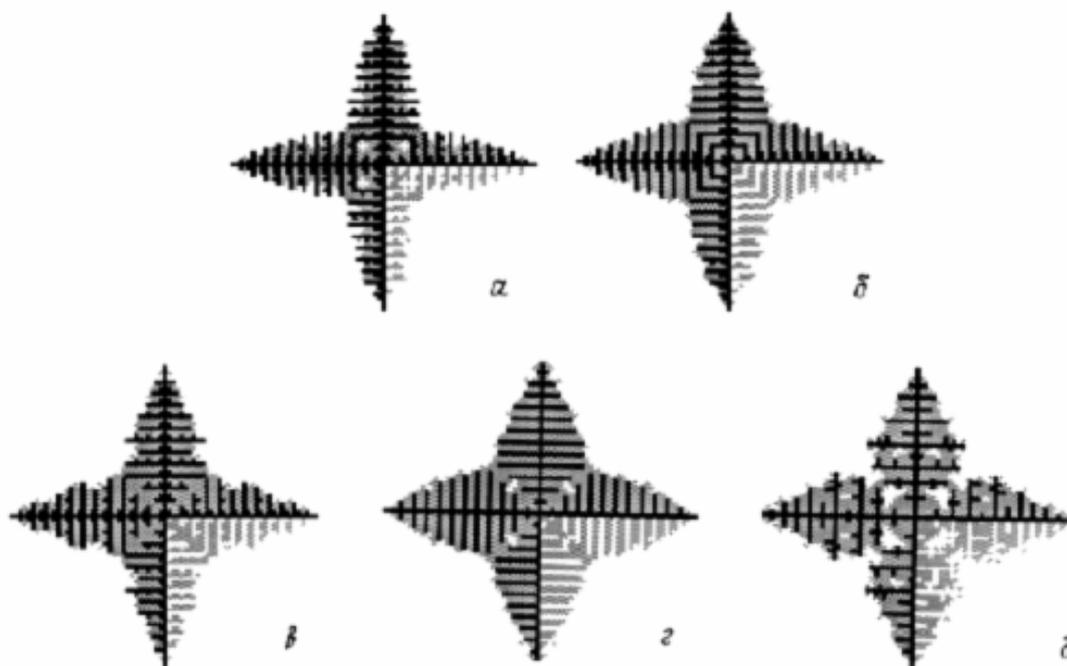


Рис. 4-3-4. Изменение формы кристаллов соли при увеличении концентрации примесей.

Мартюшев Л.М. Селезнев В.Д. Скопинов С.А.

Кинетические возвратные фазовые переходы при дендритном росте кристаллов в двумерной среде с фазовым расслоением. Письма в Журнал технической физики. 1997. том 23. №3.с.1-6.+

Мартюшев Л.М. Селезнев В.Д.

Автомодельность при кинетическом режиме роста кристаллов в фазово-раслаивающейся среде. Письма в Журнал технической физики. 1999. т.25. № 20. с.71-77.+

---

### 2001-Самара, СГАУ

Баранов В.Г. Храмов А.Г.

Моделирование процесса роста дендритных кристаллических структур. Компьютерная оптика. Самара. 2001. №21. с.193-197.+

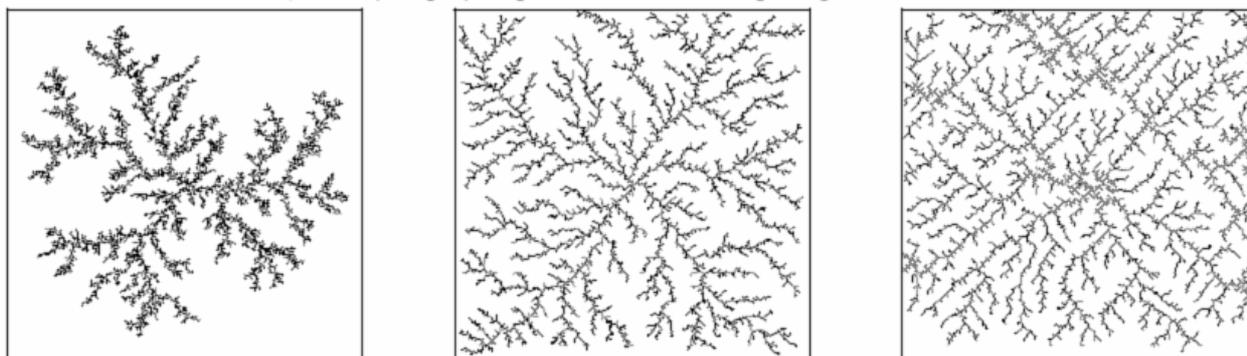


Рис. 4-3-5. Зависимость формы кристаллов от скорости роста.

---

2001-Астрахань, АГУ

Тарасевич Ю.Ю.

Компьютерное моделирование процесса роста кристаллов из раствора. Журнал технической физики. 2001. т.71. №5. с.123-125.

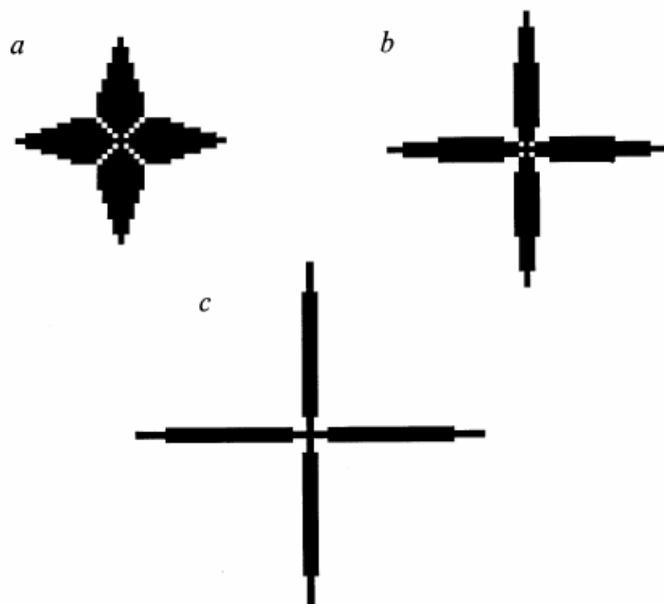


Рис. 4-3-6. Форма кристаллов при различных режимах кристаллизации.

Константинов В.О. Тарасевич Ю.Ю.

Компьютерное моделирование дендритного роста кристаллов из пересыщенных растворов. Конф. Пермь. 2001. с.93.+

Тарасевич Ю.Ю. Константинов В.О. Аюпова А.К.

Моделирование дендритного роста кристаллов соли в биологических жидкостях. Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Спец выпуск. Математическое моделирование. 2001. с.147-149.



Рис. 4-3-7. Результат моделирования роста дендрита.

---

2011-Владимир-Владимирский государственный гуманитарный университет

Малеев Андрей Владимирович

Математическое моделирование кристаллических и квазикристаллических структур. Диссертация дфмн. Владимир. 2011.а+

---

2012-Уфа, УГАТУ

Халирахманов Д.И. Маякова С.А.

Параллельный алгоритм моделирования роста дендритных кристаллических структур. 2012. с.704-710.

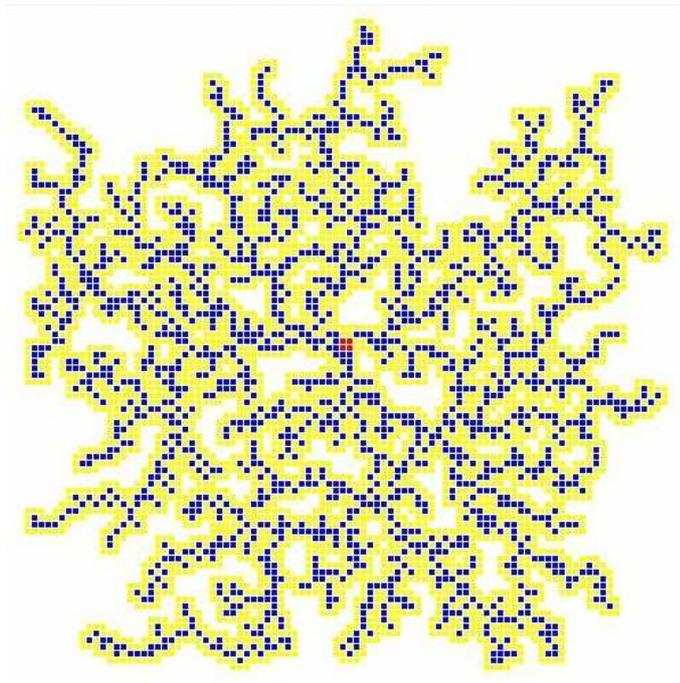


Рис. 4-3-8. Моделирование роста дендрита.

---

2013-China

Zhi Zhu He and Jing Liu. Modeling Ice Crystal Formation of Water in Biological System. 2013.

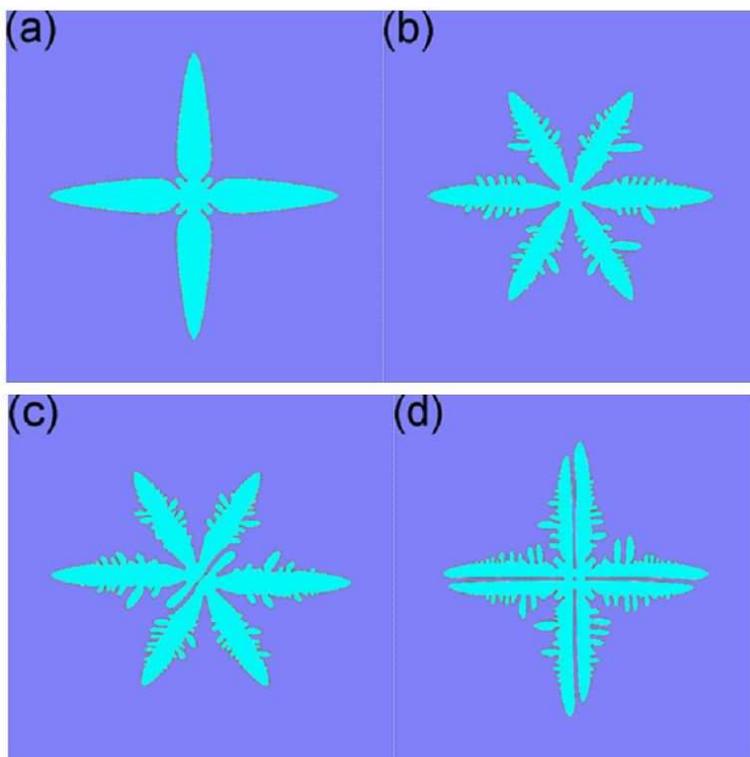


Рис. 4-3-9. Моделирование роста кристаллов соли.

---

## 4.4 Кристаллизация соли в сложных растворах.

### 4.4.1 Хлорид натрия + белок-метод открытой капли.

Кристаллизация соли в тестовом растворе с альбумином в воде (альбумин + NaCl) рассматривалась во многих работах. Данные работы находятся на стыке следующих направлений исследования:

- кристаллизация соли в растворах с различными примесями,
- кристаллизация белков,
- высаливание белков.

---

1988-Екатеринбург, УПИ.

Минц Р.И. Скопинов С.А. Яковлев С.В.

Фракталы в лиотропных системах. Письма в Журнал технической физики. 1988. т.14. №23. с.2204-2207.+

Минц Р.И. Скопинов С.А. Яковлева С.В. Кадушников Р.М. Берг Д.Б.

Диффузно-ограниченная агрегация в тонких пленках водно-солевых растворов белка на твердотельной подложке. Тезисы VIII Всесоюзного симпозиума по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул. Ч. 2. 1990. с.9.

---

2003-Петрозаводск, Институт Биологии.

2003-Рожков С.П. Фазовая диаграмма системы, моделирующей водно-солевой раствор биополимера. Структура и динамика молекулярных систем. 2003. выпуск 10. часть 2. с.197-201.

2012-Рожков С.П. Горюнов А.С. Фазовые переходы, динамические кластеры и предкристаллизационные процессы в модельной системе вода-белок-электролит: корреляции с водно-солевыми растворами альбумина и лизоцима. 2012.

---

2004-Нижний Новгород, ИПФ.

2004-Яхно Т.А. Яхно В.Г. Санин А.Г. Санина О.А. Пелюшенко А.С.

Белок и соль. пространственно-временные события в высыхающей капле. Журнал технической физики. 2004. том 74. выпуск 8. с.100-108.+ В работе исследовалось влияние концентрации белка на динамические параметры кристаллизации соли. Для этого использовали 7%, 8%, и 9% (по весу) растворы сухого лиофилизированного бычьего белка в физиологическом растворе NaCl.

---

2005-Спитницкая Я.В. (Тверь, ТГУ) Структурообразование в модельных системах «белок-вода» и «белок-соль-вода» в различных условиях. Проблемы теоретической и экспериментальной химии. Конференция. Екатеринбург. 2005. с.241.+

---

Ульяновск. Центр «Солярис» при УлГУ.

Агафонов Егор В.

Иванов Илья Петрович

2014-Агафонов Е.В., Садртдинов С.И., Пичушкин Н.С.

Микроскопические древовидные структуры в высушенной капле крови, 2014.

2014-Агафонов Е.В., Садртдинов С.И., Пичушкин Н.С.

Исследования микроскопических древовидных структур в высушенной капле крови с помощью атомно-силового микроскопа, 2014.

2015-Агафонов Е.В. Иванов И.П.

Образование микроструктур при кристаллизации неорганических солей из растворов в присутствии органических веществ. 2015.

---

## Зарубежные работы по кристаллизации соли.

1984-University of Sidney, Sydney, Australia

Anderson H.E. Vicinal, long range and extremely long range effects on growth of sodium chloride crystals from aqueous solutions containing protein. Applied physics communications. 1984. 4(2-3), p.217-239.+

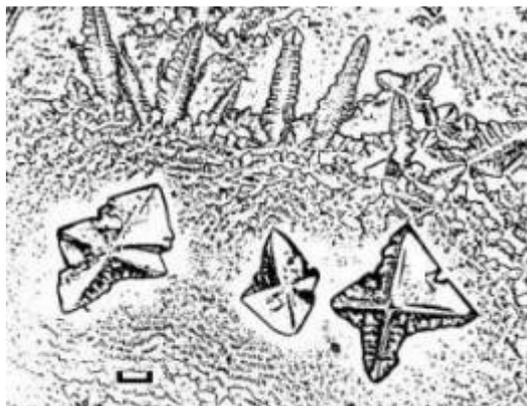


Рис. 4-4-1. Кристаллы соли.

---

2000-Anderson B.C. Cox S.M. Ambardekar A.V. Mallapragada S.K. // J. Pharmaceutical Sciences. 2000. Vol. 91. Issue 1. P. 180-188.). В работе показано, что повышение концентрации солей сопровождается уменьшением коэффициента диффузии воды через гель.

---

2000-University of Edinberg, Edinburg, UK.

W C K Poon, S U Egelhaaf, P A Beales<sup>1</sup>, A Salonen<sup>1</sup> and L Sawyer. Protein crystallization: scaling of charge and salt concentration in lysozyme solutions. Journal of Physics: Condensed Matter Volume 12 Number 35

---

2003-Palacios A.C. Sarnthein-Graf C. La Mesa C. // Colloids and Surfaces A. 2003. Vol. 228. P. 25-33. В работе показано, что повышение концентрации соли в белково-солевых растворах угнетает гелеобразование.

---

2003-Cancer Institute, Tokyo, Japan.

Kiyotaka Shiba, Takako Honma, Tamiko Minamisawa, Keiichi Nishiguchi,<sup>2</sup>and Tetsuo Noda  
Distinct macroscopic structures developed from solutions of chemical compounds and periodic proteins. EMBO Rep. Feb 2003; 4(2): 148-153.

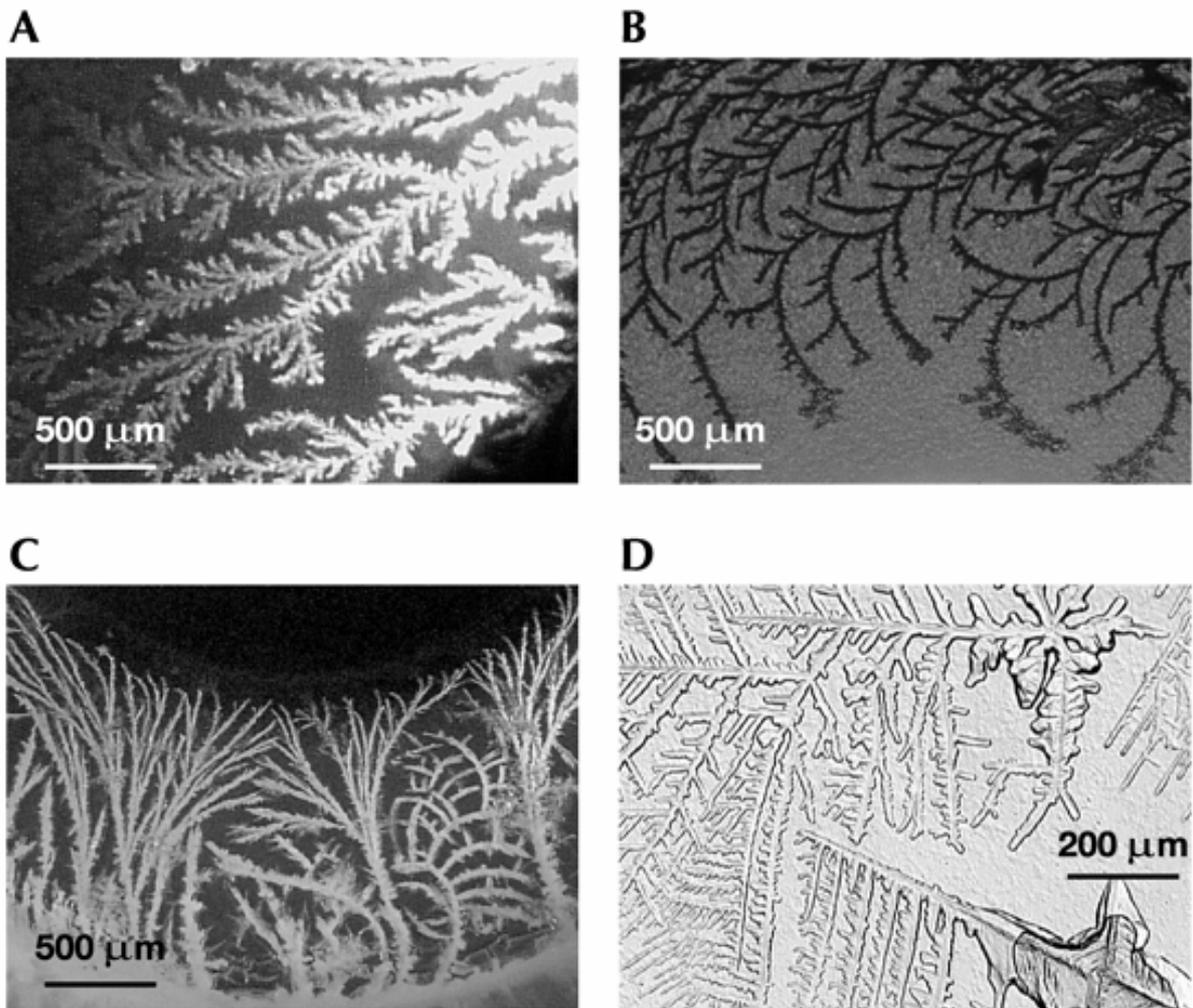


Рис. 4-4-2. Различные типы дендритов соли в зависимости от концентрации белка.

2007-University of Delaware-Delaware-USA

Dumetz AC, Snellinger-O'brien AM, Kaler EW, Lenhoff AM.

Patterns of protein protein interactions in salt solutions and implications for protein crystallization. Protein Sci. 2007 Sep;16(9):1867-77.

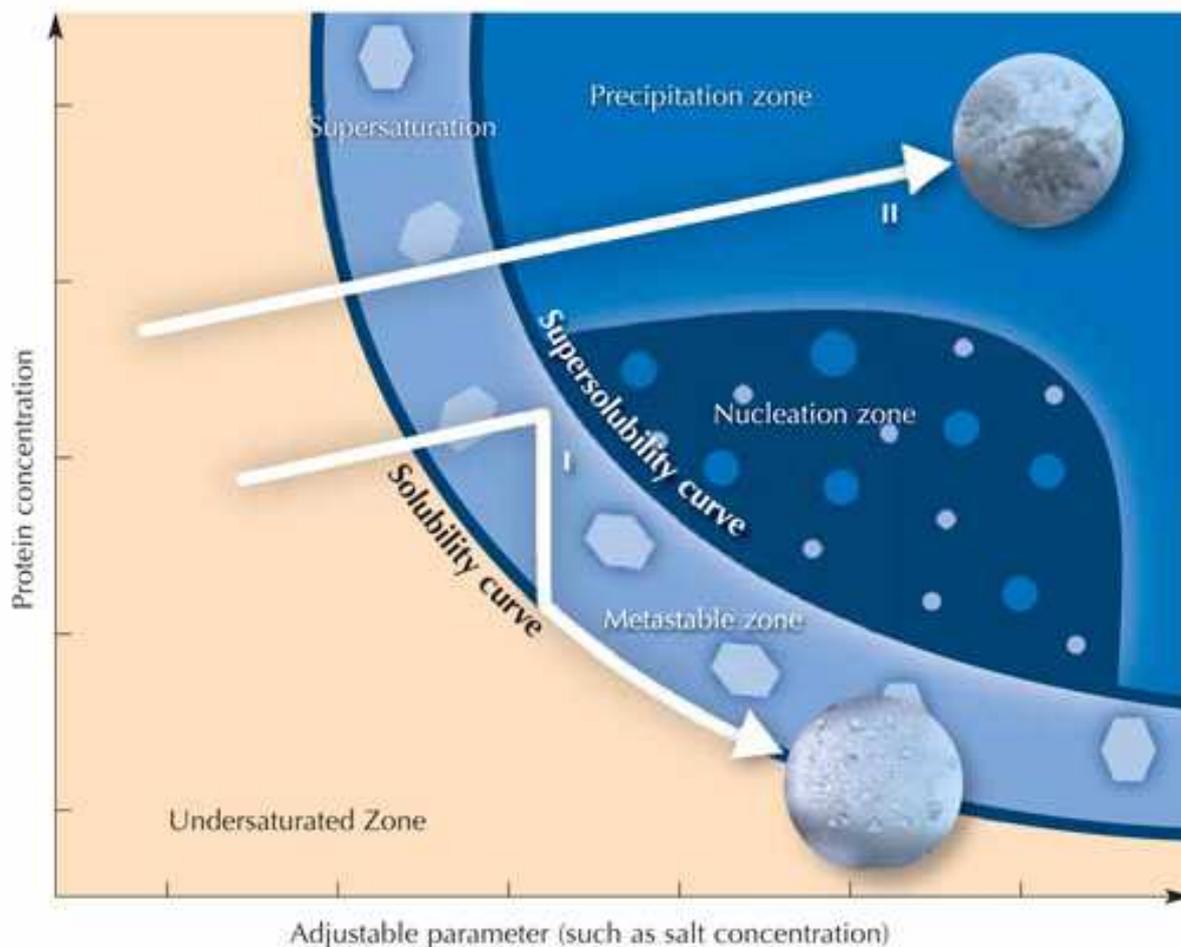


Рис. 4-4-3. Зависимость кристаллизации от концентрации соли и белка.

2010-Chen G., Mohamed G.J. Complex protein patterns formation via salt-induced self-assembly and droplet evaporation. European Physical Journal E. 2010; 33(1): p.19-26.+

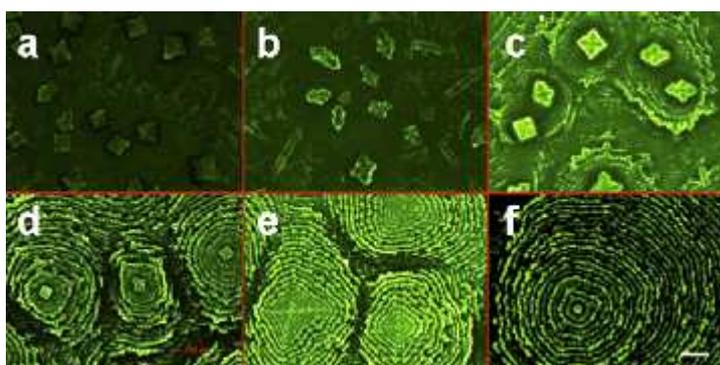


Рис. 4-4-4. Кристаллизация раствора белка и NaCl. Флуоресцентное освещение. Белок светится.

Кристаллы белка растут из водного белкового раствора, который находится в состоянии пересыщения. Кристаллизатор протекает в два этапа, зарождение и рост кристаллов. После зарождения, важно находиться в "метастабильной зоне», в которой лучшие условия для роста крупных хорошо кристаллах. Существует два конкурирующих процесса, вызывающих уменьшение концентрации белка в состоянии пересыщенного: (I) кристаллизация, (II) выпадение осадка.

Необходимо отметить, что добавление 0.9% водного раствора поваренной соли NaCl в сыворотку крови является стандартным тизиографическим методов. Тизиографии с NaCl посвящено много статей. Рассмотрим добавление соли в раствор альбумина.

Необходимо отметить, что при кристаллизации чистого раствора соль в большом объеме образуются кубические кристаллы. При кристаллизации чистого раствора соли на поверхности образуются пирамидальные кристаллы. При кристаллизации раствора соль с добавлением белка образуются дендриты.

При кристаллизации водного раствора из двух компонент-соли NaCl и белка (альбумина) происходит встраивание молекул белка в кристаллическую решетку соли, и кристаллы соли принимают неправильную форму. Если у дендрита соли все лучи расходятся под углом 90 градусов, грани дендритов параллельны, а углы ветвей дендритов прямые-значит в кристаллической решетке соли нет примесей. При наличии примесей в кристаллической решетке ветви дендритов становятся не прямыми, а изогнутыми.

-Малая концентрация альбумина. В случае малой концентрации альбумина образуются скелетные кристаллы соли. Образованию правильных кристаллов мешает повышенная вязкость и малая диффузия. Скелетные кристаллы растут в направлении вершин, так как в этом месте существует повышенная концентрация соли за счет большего количества раствора, прилегающего к вершине. К граням кристалла прилегает меньше раствора, и там рост происходит медленнее. Скелетный кристалл соли имеет вид прямоугольного дендрита. Из центра кристаллизации расходятся четыре луча первого порядка под прямым углом. От этих лучей под прямым углом отходят лучи второго порядка.

-Высокая концентрация альбумина. В случае высокой концентрации альбумина вместо скелетного кристалла образуются дендриты. В отличие от скелетного кристалла дендриты имеют не прямые, а изогнутые лучи. Высокая концентрация альбумина препятствует образованию прямых лучей у дендритов.

При дегидратации раствора альбумина и соли появляются кристаллы в центральной зоне. Значит, кристаллы образованы солью. Не возникает коричневого осадка. Значит, коричневый осадок в ячейках скорее всего образован глобулинами. При совместной кристаллизации альбумина и соли образуются округлые агрегаты в центральной зоне. Они образуются тогда, когда не могут образоваться чистые кристаллы соли в виде дендритов. При большой концентрации белка белковые молекулы оседают на растущем кристалле соли и блокируют его нормальный рост. Если в центральной зоне образовались дендриты, значит там была не очень высокая концентрация белка. Или кристаллы соли образовались на ранней стадии, когда испарилась не вся вода, и относительная концентрация белка была не очень высокой.

При кристаллизации соли в растворе альбумина структура кристаллов зависит от соотношения концентраций соли и альбумина.

- много соли-нет альбумина: правильные кристаллы соли, пирамидки,
- много соли-мало альбумина: правильные дендриты, скелетные кристаллы соли,
- мало соли-много альбумина: изогнутые дендриты,
- нет соли-много альбумина: нет дендритов.

Таблица 4-4. Изменение вида кристаллизации при добавлении белка в раствор.

Концентрация белка (г/л)	Вид кристалла соли
Малая (0-5)	Пирамида
Средняя (5-20)	Разветвленный дендрит
Высокая (20-30)	Угнетенный дендрит

При кристаллизации чистого раствора соль кристаллы образуются на внешнем кольце капли. При этом имеется несколько крупных кристаллов в виде пирамид, которые окружены

небольшой сплошной пленкой из мелких кристалликов. Причины образования пирамидок. Пирамидка-это не естественная форма кристаллов соли. Естественная форма кристаллов соли-куб. Вначале образуется правильный зародыш в форме маленького кубика. Затем он растет в плоскости и получается квадратная пластинка. Так как рост осуществляется из пара, то на верхней пластинке вырастает вторая пластинка, и так далее. Получается пирамидка, которая растет и в ширину и в высоту. Таким образом, форма пирамидки определяется условиями роста, а не кристаллической структурой. Эта форма аналогична так называемой пирамидке Менделеева, который наблюдал образование кристаллов соли в виде пирамидок на поверхности раствора соли. Однако при этом пирамидки росли вершиной вниз и по направлению от вершины к основанию.

Постепенные стадии перехода кристаллизации соли от пирамиды в дендрит при увеличении степени вязкости среды:

- пирамида,
- от углов пирамиды появляются удлинения в виде стрел, с большой высотой, сужающиеся кверху,
- высота пирамиды уменьшается, длина стрел увеличивается,
- в центре уже нет пирамиды, правильный скелетный кристалл с широкими лучами, которые идут строго под прямым углом,
- тонкий дендритный кристалл, в котором очень тонкие лучи постоянной ширины, идут под прямым углом. Это уже принципиальный переход, кристалл становится существенно плоским, пропадает трехмерная структура кристалла, нет роста в высоту.
- тонкий дендритный кристалл с загнутыми ветками.

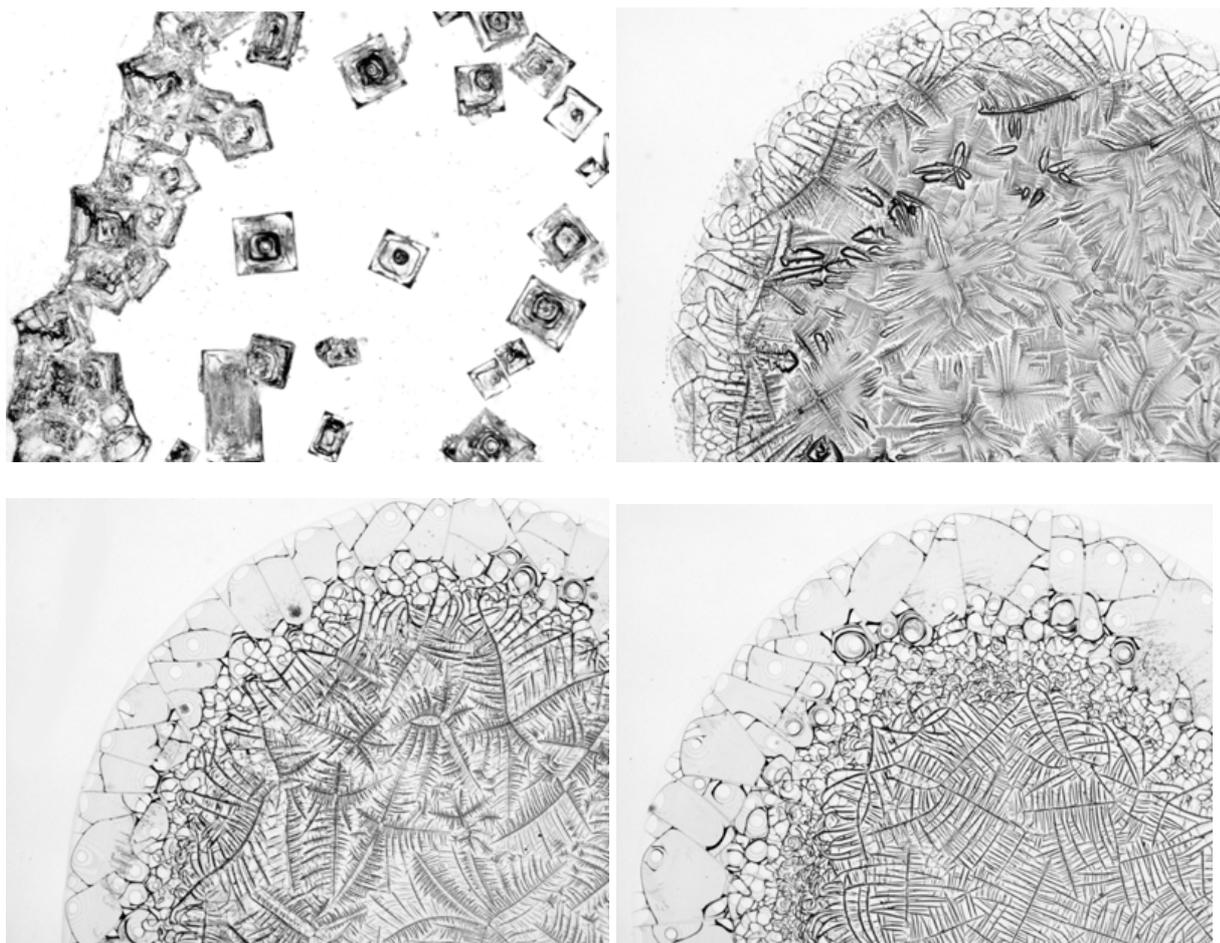


Рис. 4-4-5. Структура дендритов при разном соотношении концентраций соли и альбумина. 1-Кристаллизация раствора чистой соли. 2,3,4-повышение концентрации альбумина. Поле зрения 4 мм.

Структура кристалла соли в виде тонкого дендрита имеет некоторые особенности.

- ветви тонкие и имеют постоянную ширину,
  - если вязкость (концентрация) альбумина небольшая, ветви прямые,
  - если вязкость (концентрация) альбумина высокая, ветви изогнутые,
  - обычно существуют ветви первого, второго и третьего порядков,
  - ветви образуются на дне капли, и не всегда проступают на внешней поверхности капли в виде хребтов,
  - часто ветви первого и второго порядков имеют несимметричное строение,
  - с одной стороны ветви граница ветви резкая, и много боковых ветвей,
  - с другой стороны ветви граница ветви размытая, и мало боковых ветвей,
  - ветви, которые загибаются, имеют фрагментарную структуру, состоят из отдельных звеньев, сдвинутых друг относительно друга,
  - иногда вдоль ветви происходит растрескивание,
  - в краевой зоне капли раствора соли с альбумином ветви тонкие, длинные, загнутые, без ответвлений, и по ним происходит растрескивание альбумина. Так как трещины иногда пересекают ветви дендрита, значит, образование трещин происходило после образования ветвей дендрита.
  - как правило, дендрит имеет центр, из которого под прямым углом расходятся четыре ветви первого порядка,
  - дендрит образует некоторую выпуклую пространственную область. Область дендрита имеет следующее строение: в центре, там где проходят ветви первого порядка, находится низина (долина). Дальше к краю дендрита находится возвышение окружающего его альбумина. Таким образом, водораздел территорий дендритов проходит по гребню возвышений альбумина.
- 

#### **4.4.2 Хлорид натрия + белок-метод закрытой капли.**

##### **1 Скелетные дендриты соли.**

Дендриты соли образуются в областях с повышенной концентрацией соли. Обычно дендриты соли образуются рядом с границей воздушного пузырька, так как за счет движения границы у границы создается повышенная концентрация всех компонент. Так как ионы соли  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  являются очень маленькими по сравнению с молекулами белка, то их подвижность гораздо более высокая. В связи с этим дендриты соли образуются самыми первыми на раннем этапе кристаллизации (на 2 и 3 день).

Дендриты соли представляют собой скелетные кристаллы соли. При этом термин скелетный кристалл более соответствует реальной структуре кристалла, чем термин дендритный. У дендритных кристаллов нет выделенных направлений роста, определяемых кристаллической ориентацией. Скелетные кристаллы соли имеют четыре фиксированных направлений, вдоль которых осуществляется рост. У скелетного кристалла соли всегда существует центр, в котором начался рост кристалла. Если среда однородна, то кристалл растет равномерно по всем направлениям. Если среда неоднородна, то кристалл растет несимметрично. Неоднородность среды бывает двух типов: неоднородность концентрации соли и неоднородность вязкости среды. При неоднородности концентрации структура дендрита одинаковая, но в направлении более высокой концентрации соли растут более длинные ветки. При неоднородности вязкости среды становится неоднородность структуры дендрита. В более вязкой среде растет много маленьких веток, в менее вязкой среде растет мало больших веток (пластины).

Для образования больших дендритов имеются определенные условия. Дело в том, что атомы (ионы)  $\text{Na}$  и  $\text{Cl}$  имеют маленькие размеры. Поэтому они хорошо диффундируют в сетчатой структуре геля. Отметим, что для высокомолекулярных соединений (белков) коэффициент диффузии в геле очень маленький, а для соли – большой.

Скелетные кристаллы образуются при кристаллизации в вязкой среде, когда отсутствует конвекционное перемешивание и слабая диффузия. Существуют две основных причины преимущественного роста вершин-концентрационная и примесная.

Концентрационная причина. В этом случае рост вершин является более быстрым в связи с тем, что вершину окружает большее количество кристаллизуемого вещества, чем грань. И присоединение кристаллизующегося вещества к вершине более вероятно, чем к грани. Из-за малой степени диффузии параллельно растущей грани создается слой с очень малым количеством кристаллизуемого вещества. Из-за этого рост грани останавливается.

Примесная причина. В среде вокруг растущего кристалла всегда присутствуют примеси, которые при росте кристалла накапливаются на гранях и блокируют дальнейший рост грани. В этом случае дальнейшее кристаллообразование возможно только через вершины граней. У вершин больше вероятность присоединения кристаллизующегося вещества и вершина как бы прорывает накопившийся слой примесей.

Интересно происходит сам процесс роста дендрита. Процесс роста дендрита-квазипериодический. Вначале растут вершина и грани. Затем рост граней тормозится и растет вершина в виде иглы. Когда игла прорывает обедненный слой-опять начинается рост вперед и в стороны. И так далее. Это объясняет образование зубцов на боковой поверхности лучей дендрита. Так же просто объясняется тот факт, что обычно боковые ветви соединяются с основной веткой с помощью тонкой ножки. Вначале один из боковых выступов основной ветви прорывается через блокирующий слой с помощью роста иглы, а затем начинается нормальный рост ветки. Величина тонкой ножки, соединяющая боковую ветвь с основной, пропорциональна толщине блокирующего слоя.

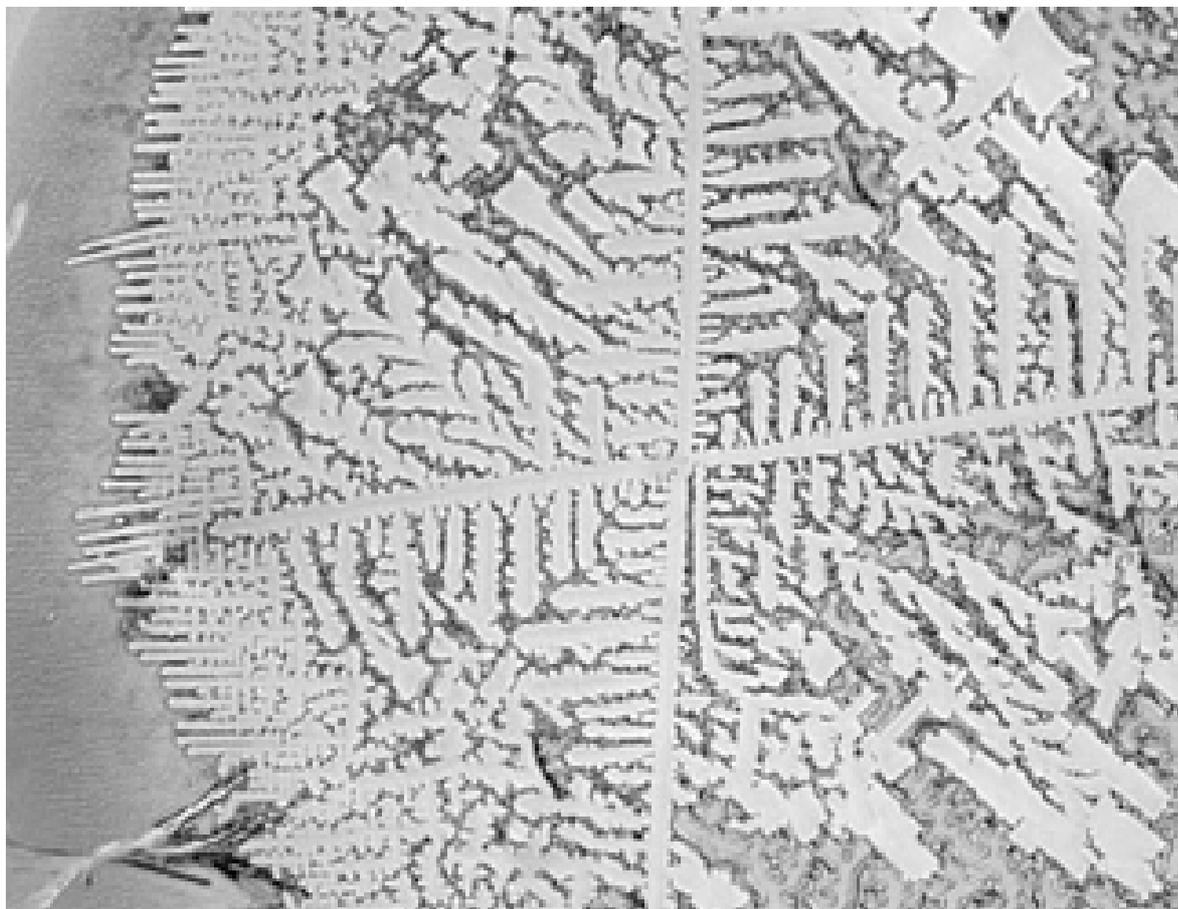


Рис. 4-4-6. Боковые ветви дендрита на тонкой ножке. Поле зрения 0,5 мм.

При дегидратации раствора соли в альбумине образуются дендриты, состоящие из лучей постоянной ширины, расположенных различным образом:

- дендрит в виде четырех лучевой звезды,
- дендрит в виде шести лучевой звезды,
- дендрит в виде пластин,
- дендрит в виде изогнутых ветвей.

Дендрит в виде четырех лучевой звезды-это стандартная форма скелетного кристалла, если исходная форма кристалла куб (квадрат). Растут вершины.

Дендрит в виде шести лучевой звезды-это тоже скелетный кристалл, но в этом случае начальная ориентация кубического зародыша такова, что он повернут, и горизонтальная плоскость проходит параллельно шести вершинам куба. Поэтому рост осуществляется в направлении шести вершин куба.

Дендрит в виде пластин-это исходно скелетный кристалл в виде четырех лучевой звезды, но вязкость среды была низкой, диффузия была высокой, и смогли расти боковые грани.

Дендрит в виде изогнутых ветвей-встраивание молекул белка в кристаллическую решетку соли вызывало загибание лучей.

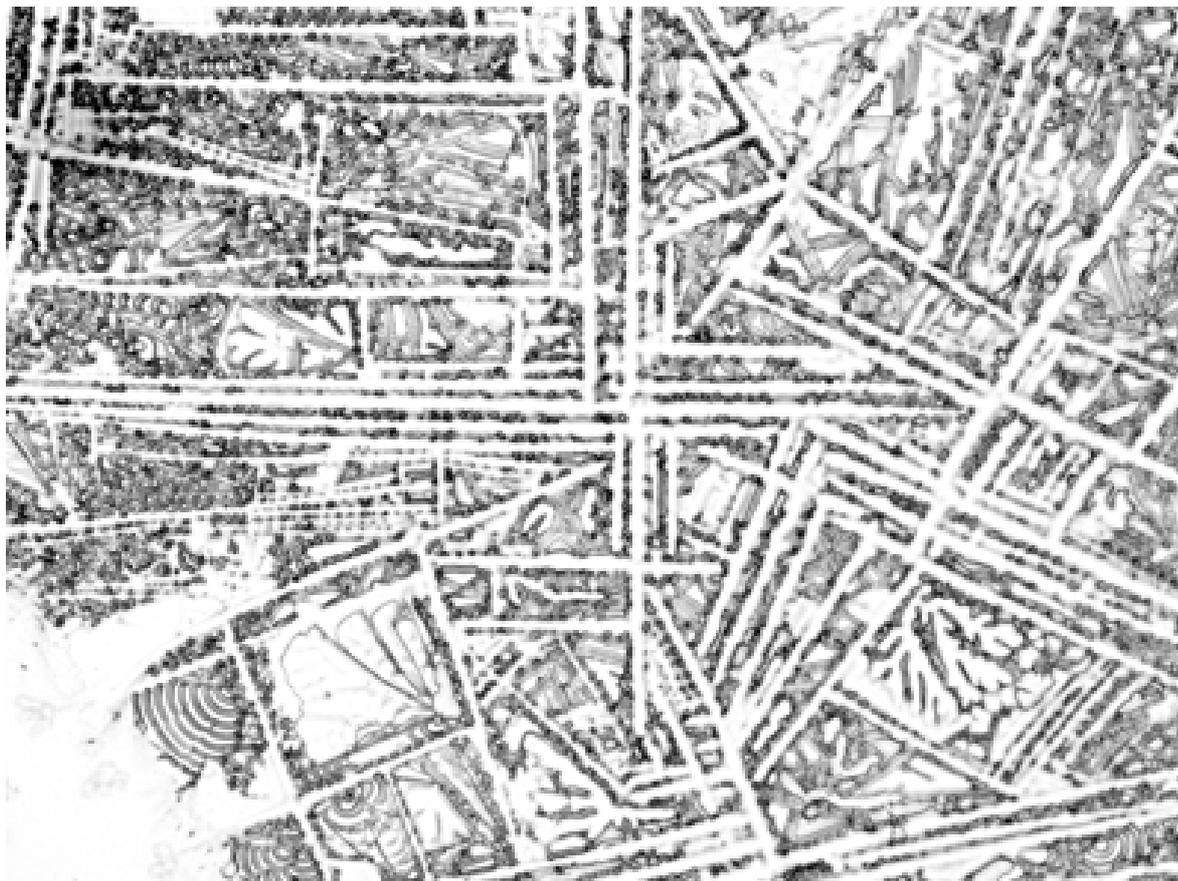


Рис. 4-4-7. Дендрит соли в виде четырех лучевой звезды. Поле зрения 1,3 мм.

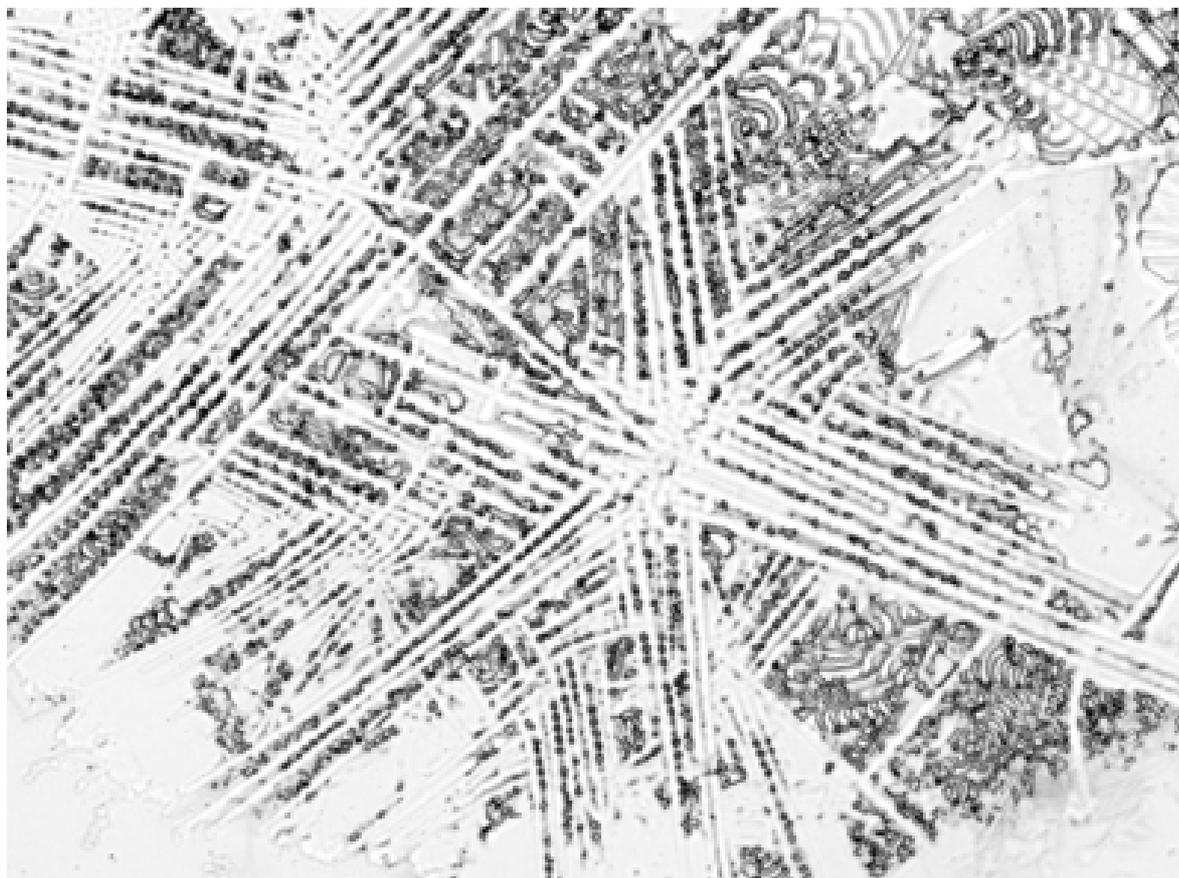


Рис. 4-4-8. Дендрит соли в виде шести лучевой звезды. Поле зрения 1,3 мм.

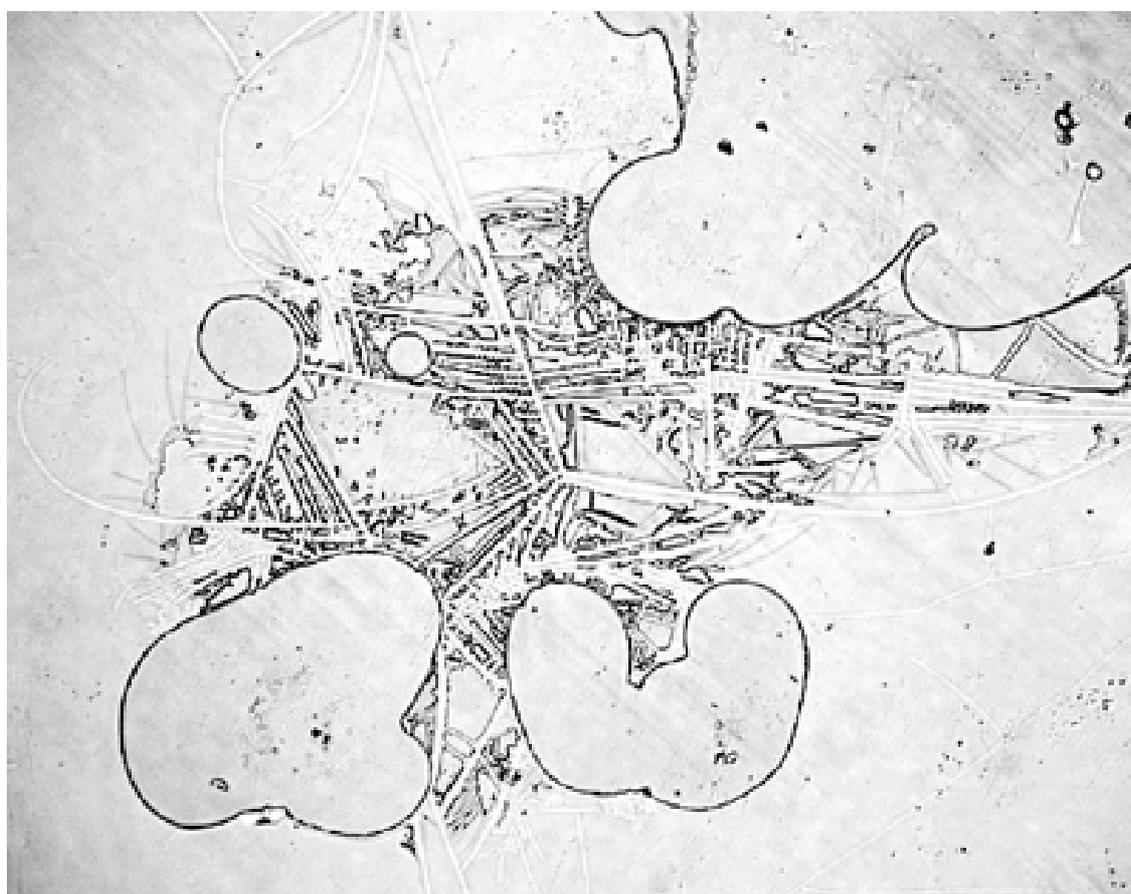


Рис. 4-4-9. Дендрит соли в виде прямых линий, которые переходят в псевдотрещины. Поле зрения 1,3 мм.

## 2 Прямоугольные дендриты соли.

При высокой концентрации соли и сильной диффузии (малой концентрации белка) возникают прямоугольные дендриты. Они представляют собой четырехугольные пластины-одиночные или группа сросшихся пластин. Прямоугольный дендрит всегда имеет центр, в котором начался рост дендрита. У прямоугольных дендритов принципиально другой метод образования по сравнению со скелетными дендритами.

-Скелетные дендриты соли-это скелетные кристаллы соли. Они растут в направлении диагоналей кристаллической решетки.

-Прямоугольные дендриты соли-это истинные кристаллы соли, они растут в направлении граней. Все грани у прямоугольных дендритов соли параллельны.

В центральной части больших пластин можно наблюдать неоднородность, которая вызвана двумя причинами:

-неоднородность строения и роста пластины.

-неоднородность рельефа поверхности, на которой образовалась пластина.

Однако можно подобрать условия для выращивания больших однородных пластин соли, если это необходимо. Большие пластины образуются, как правило, в свободной области вдали от границы область воздуха-сыворотка, там, где малая вязкость, и высокая диффузия. Вблизи границы большие пластины не образуются.

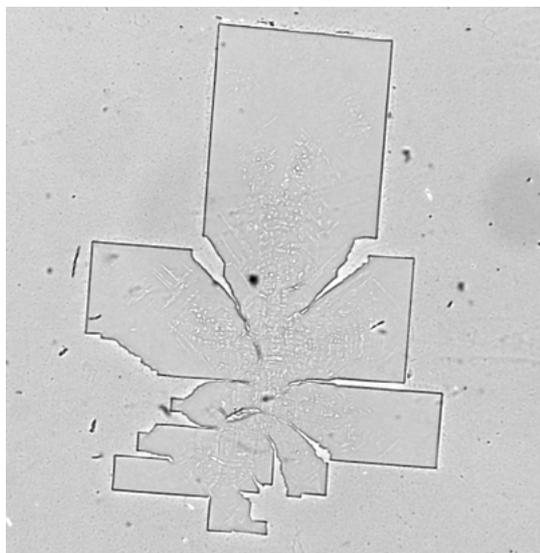


Рис. 4-4-10. Прямоугольный дендрит соли. Светлое поле. Поле зрения 3 мм.

---

## 3 Смешанные дендриты соли.

Смешанный дендрит состоит из двух компонент-прямоугольной и скелетной.

Смешанные дендриты обычно образуются вблизи границы, в области с высоким градиентом вязкости сыворотки. Дендрит состоит из двух частей. В области, которая ближе к границе и является более густой растет скелетный дендрит (много маленьких веточек). В области, которая расположена ближе к центру капля и является более жидкой растет прямоугольный дендрит (веток мало и они большие).

Обычно в смешанном дендрите первым образуется прямоугольный дендрит в области с высокой концентрацией соли и низкой концентрацией альбумина. По мере роста происходит повышение вязкости альбумина, и дендрит соли начинает расти как скелетный кристалл, в виде ветвей. Таким образом вырастают смешанные дендриты: центр-прямоугольный дендрит-образовался на ранней стадии, а краевые ветки-скелетный дендрит-образовался на более поздней стадии.

Таким образом, по форме кристалла можно определить состояние сыворотки (жидкая или гель) и направление градиента плотности сыворотки. Чем ближе дендрит к границе капли, тем он более несимметричен.



Рис. 4-4-11. Прямоугольный дендрит соли, переходящий в скелетный дендрит соли. Светлое поле. Поле зрения 1,5 мм.

#### 4.4.3 Хлорид натрия + мочевины.

Мочевина-это диамид угольной кислоты, имеет формулу- $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ .

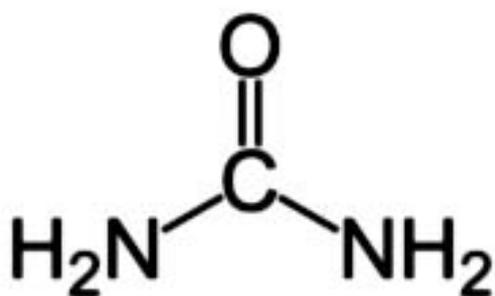


Рис. 4-4-12. Строение молекулы мочевины.

Мочевина представляет собой бесцветные кристаллы. Кристаллическая решетка-тетрагональная. Хорошо растворима в воде (105 грамм растворяется в 100 г воды при температуре 20 градусов).

Мочевина образует клатраты с перекисью водорода- $\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$ .

В крови содержится 2,5-6,4 ммоль/литр (150-432 мг/литр) мочевины.

В моче содержится 428-712 ммоль/литр мочевины.

В водном растворе мочевины частично диссоциирует до цианата.

#### 4.4.3.1 Кристаллизация в объеме.

Добавим небольшое количество мочевины в раствор соли. Вместо кубов образуются кристаллы со срезанными вершинами. Вместо вершин образуются треугольные грани. Чем выше содержание мочевины, тем крупнее эти треугольные грани. При достаточном количестве мочевины остаются только эти грани, и кристалл приобретает форму октаэдра.

Закон Бравэ-в кристалле проявляются те грани, у которых скорость роста меньше. Чем выше плотность атомов на грани-тем меньше скорость роста грани.

При наличии мочевины блокируется рост кристалла у вершин, и кристалл растет только вдоль граней. Стадии образования октаэдра:

- на первой стадии образуется маленький правильный кубический кристалл соли.
- на втором этапе молекулы мочевины блокируют рост вершин и растут только грани. Образуется маленький кристалл в виде октаэдра.
- на третьем этапе происходит медленный рост граней кристалла октаэдра.

В 1783 г. Ромэ-Делиль заметил, что добавка мочевины меняет форму кристаллов, выпадающих из раствора поваренной соли: вместо обычных кубов растут октаэдры. Открытие Ромэ-Делиля считается первым исследованием о влиянии химических примесей на форму кристаллов.

В книге-Чарльз Банн. Кристаллы. Их роль в природе и науке. Москва. Мир. 1970. с.126. рассмотрено влияние мочевины на кристаллизацию соли.

В присутствии достаточного количества мочевины  $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$  (карбамид, используется как удобрение), кристаллы соли приобретают октаэдрическую и реже производную от неё пирамидальную форму, в точности как квасцы. Мочевины для этого нужно добавлять много - 15-20% от массы раствора.

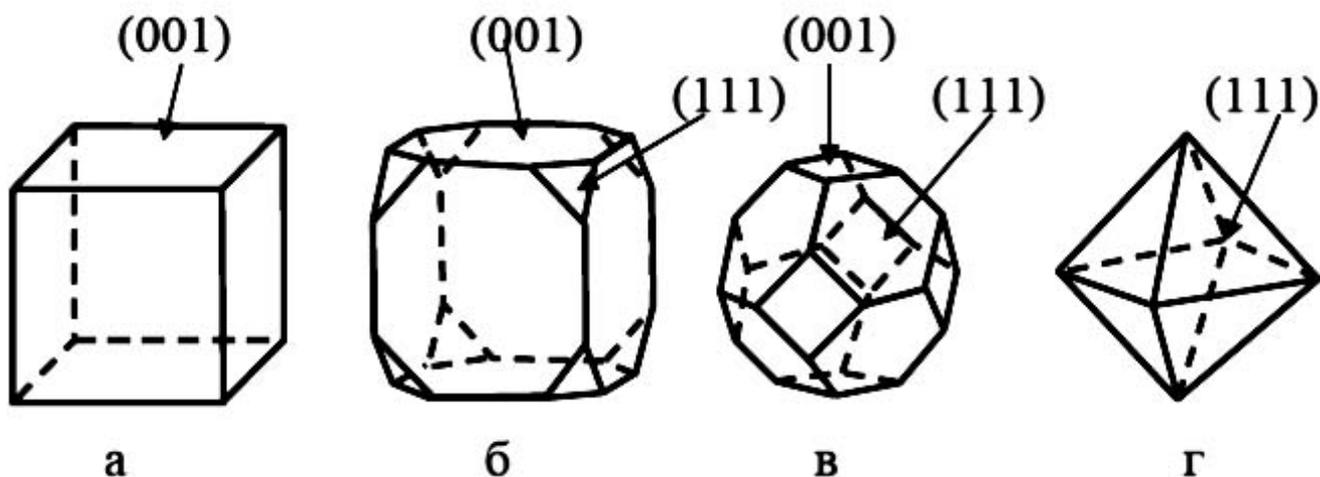


Рис. 4-4-13. Структура граней кристалла соли в присутствии мочевины, а-куб, г-октаэдр.

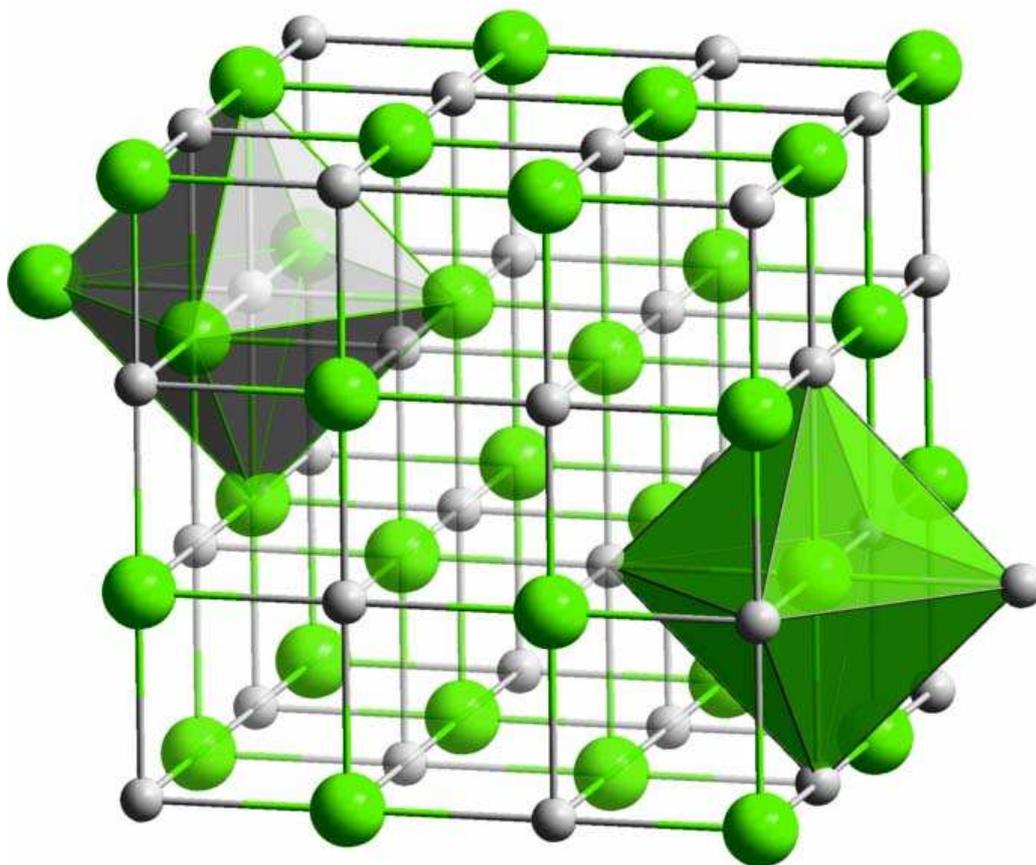


Рис. 4-4-14. Структура кристалла хлорида натрия.

Таблица 4-5. Зависимость формы кристаллов от наличия примесей.

Кристалл	Сингония	Система	Изменение огранки
NaCl	Кубическая	NaCl — H <sub>2</sub> O — CO(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Куб {100} - октаэдр {111}
NaCl	То же	NaCl — H <sub>2</sub> O — NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	Куб {100} - ромбододекаэдр {110}
NH <sub>4</sub> Cl	»	NH <sub>4</sub> Cl — H <sub>2</sub> O — CO(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ромбододекаэдр {110} - куб {100}
CaF <sub>2</sub>	»	CaCl <sub>2</sub> — NH <sub>4</sub> F — H <sub>2</sub> O	Октаэдр {111} - куб {100}
NaCl	»	NaCl <sub>2</sub> — H <sub>2</sub> O — AlCl <sub>3</sub> — (CdCl <sub>2</sub> , ZnCl <sub>2</sub> , MgCl <sub>2</sub> , PbCl <sub>2</sub> )	Куб {100} - октаэдр {111}
NaCl	»	NaCl — H <sub>2</sub> O — HgCl <sub>2</sub>	Куб {100} - ромбододекаэдр {110}

Твердый раствор.

Можно предположить, что мочевина и соль растворяются друг в друге в твердом состоянии и образуют твердый раствор. Твердым раствором называется фаза переменного состава, в которой атомы расположены в общей кристаллической решетке. Твердые растворы могут быть неупорядоченными (с хаотическим расположением атомов), частично или полностью упорядоченными.

#### 4.4.3.2 Кристаллизация методом открытой капли.

При кристаллизации раствора соли и мочевины в воде образуются кристаллы соли в виде креста.

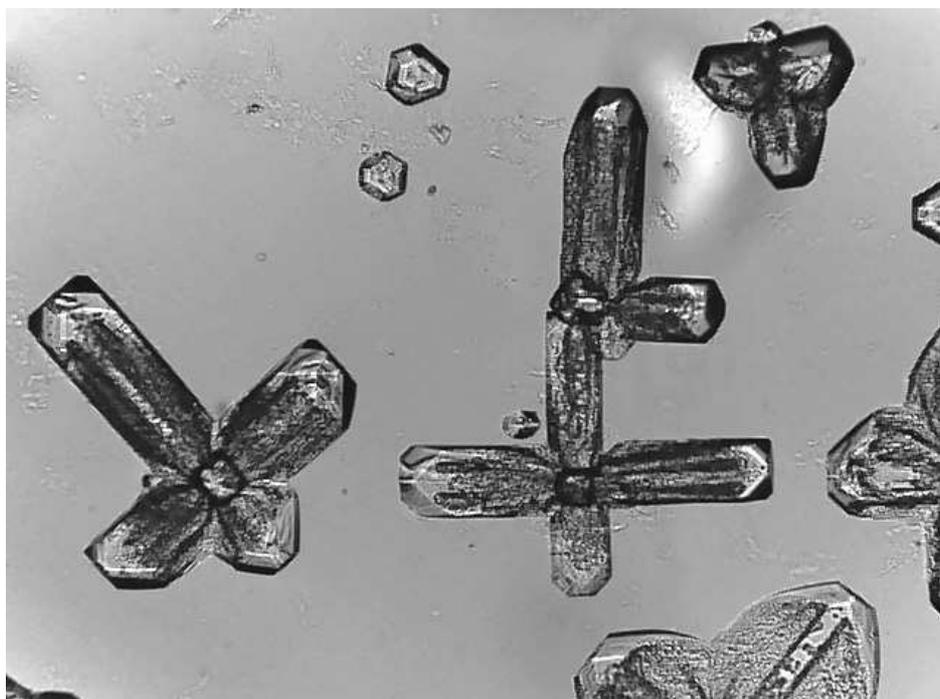


Рис. 4-4-15. Кристаллы соли из раствора с добавлением мочевины, кристаллизация в тонком слое на плоскости.

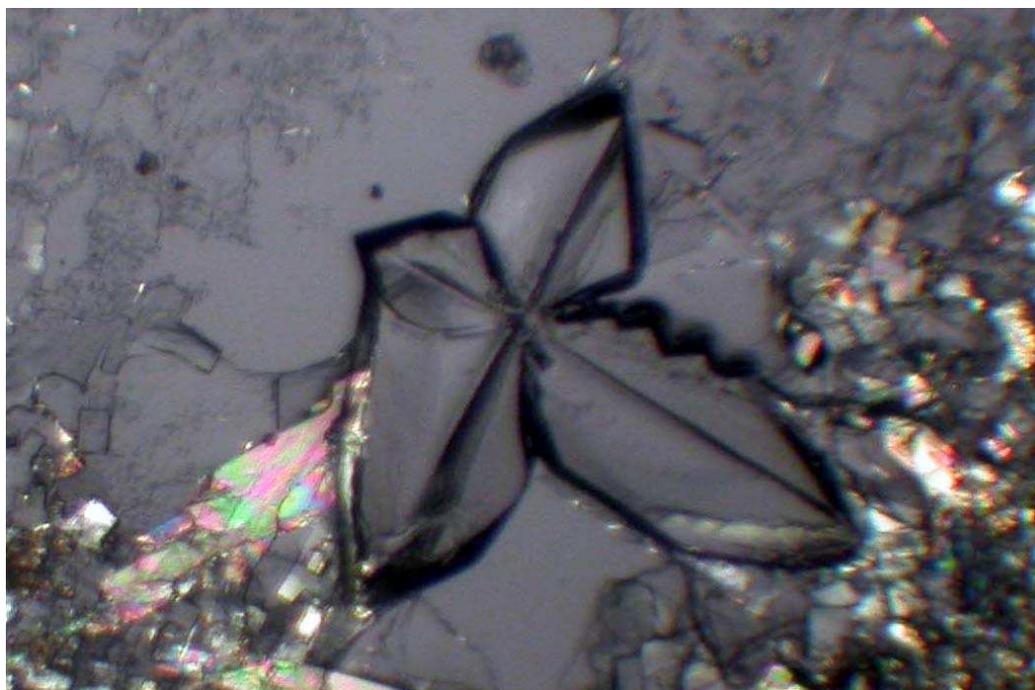


Рис. 4-4-16. Кристаллы соли из раствора с добавлением мочевины, выращенные из капли на плоскости. Поляризованный свет. Поле зрения 2 мм.

При кристаллизации соли происходит осаждение мочевины на поверхности пирамидальных кристаллов соли и частичное встраивание мочевины в кристаллическую решетку соли.

---

#### 4.4.3.3 Кристаллизация методом закрытой кали.

При кристаллизации соли с мочевиной имеются следующие варианты:

1-происходит частичное встраивание мочевины в кристаллическую решетку соли.

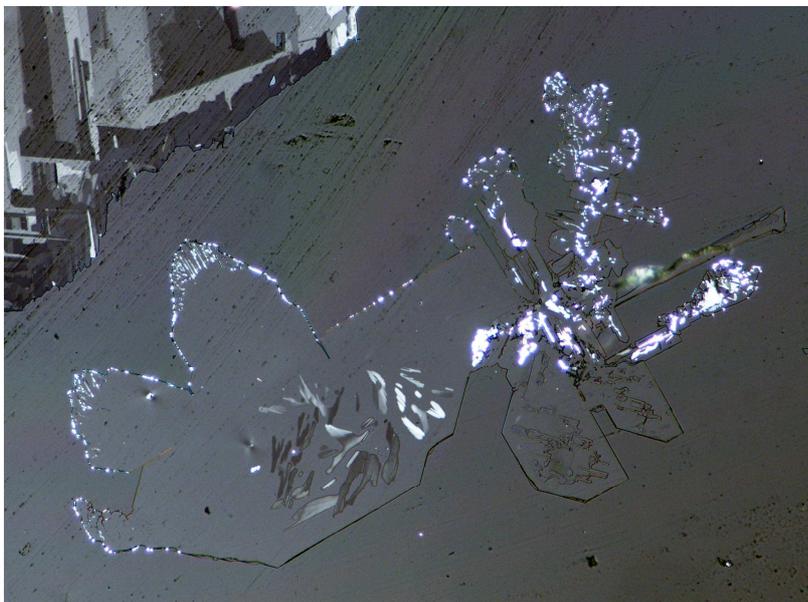


Рис. 4-4-17. Кристаллы из раствора соли с мочевиной, полученные методом закрытой капли. Светятся кристаллы мочевины. Поляризованный свет. Поле зрения 3 мм.

2-при росте кристалла происходит оттеснение молекул мочевины и концентрирование мочевины на границе растущего кристалла,

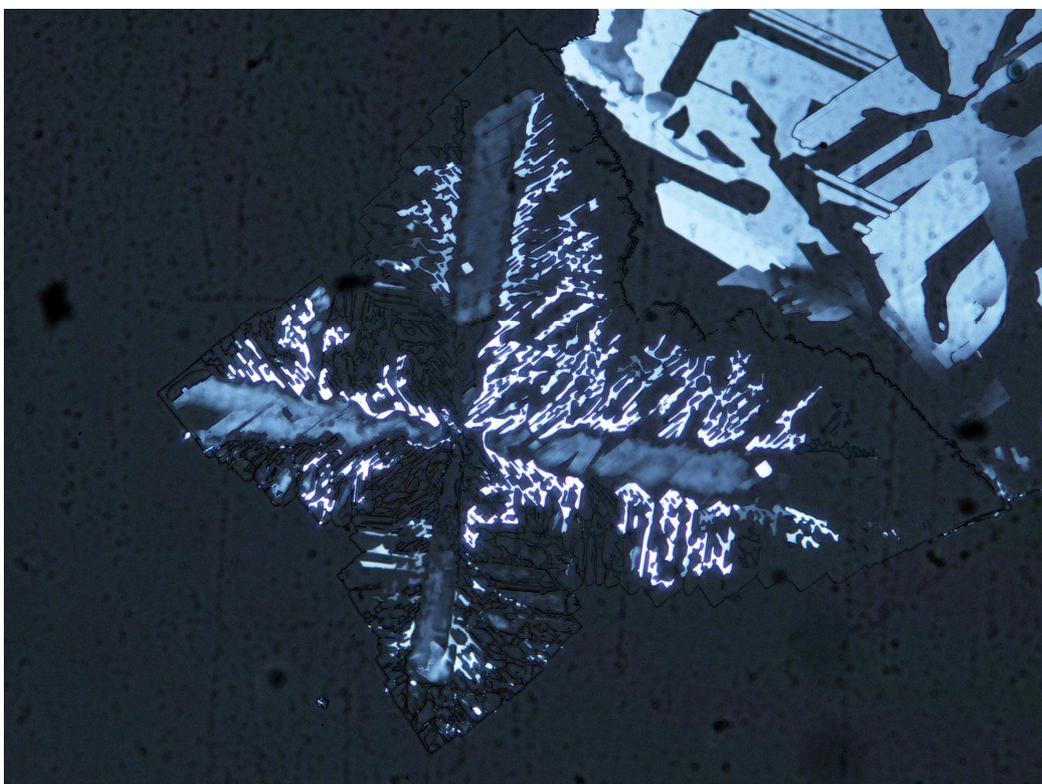


Рис. 4-4-18. Кристаллы из раствора соли с мочевиной, полученные методом закрытой капли. Светятся кристаллы мочевины. Поляризованный свет. Поле зрения 1 мм.

3-образование кристаллов чистой мочевины. Кристаллы соли не встраиваются в кристаллы мочевины.

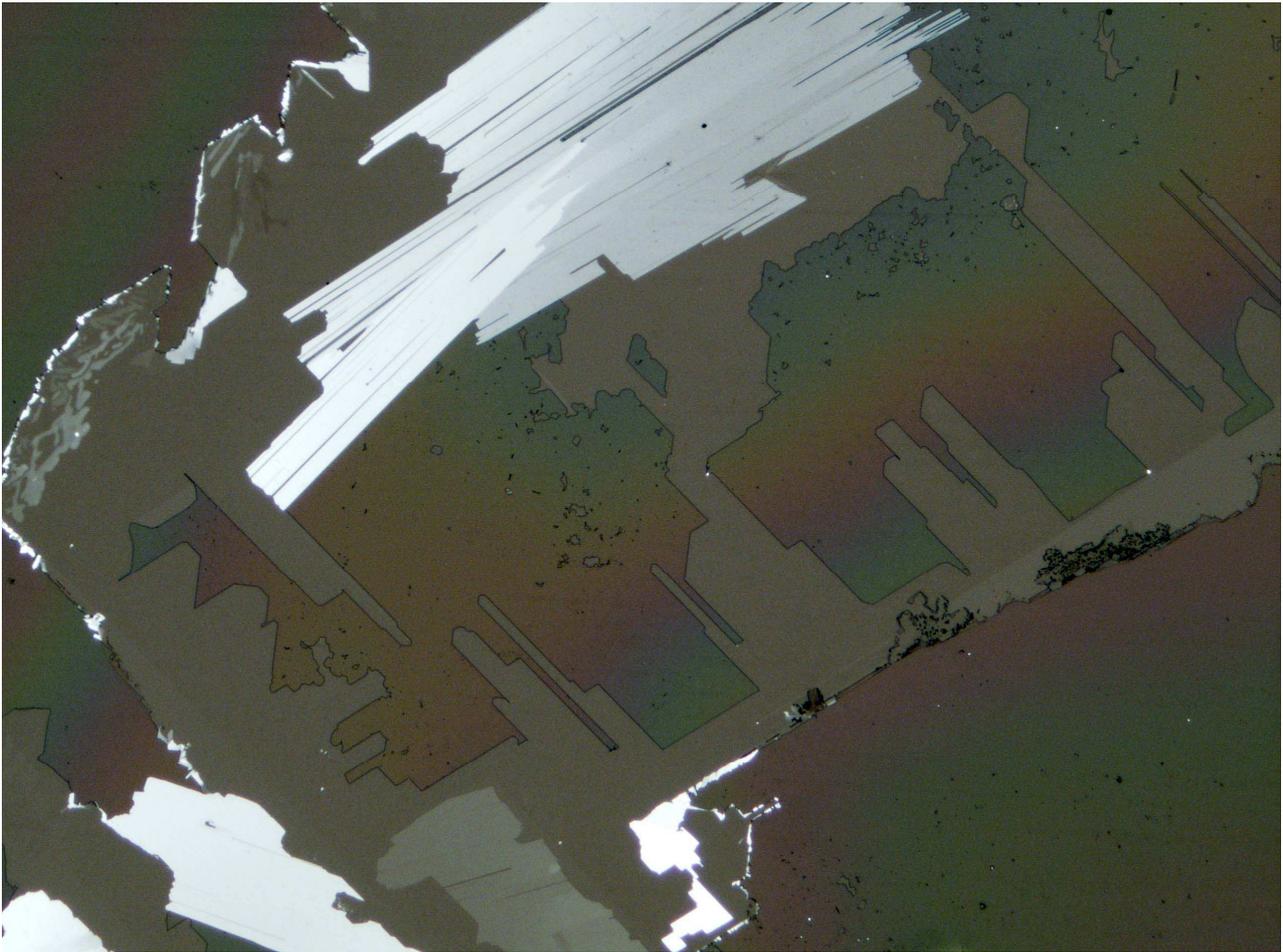


Рис. 4-4-19. Кристаллы из раствора соли с мочевиной, полученные методом закрытой капли. Светятся кристаллы мочевины. Поляризованный свет. Поле зрения 3 мм.

Кристаллы мочевины легко отличить от кристаллов соли с помощью поляризованного освещения. Кристаллы мочевины ярко светятся, а кристаллы соли не светятся.

---

#### 4.4.4 Хлорид натрия + глюкоза.

##### 4.4.4.1 Кристаллизация раствора соли с глюкозой в объеме.

При кристаллизации трехкомпонентного раствора глюкоза + NaCl + вода существенными являются два процесса:

-изменение кристаллизации соли за счет изменения вязкости раствора из-за наличия глюкозы,  
-образование кристаллов комплексного соединения глюкозы с NaCl, которое имеет следующий состав-(C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>)<sub>2</sub>×NaCl×H<sub>2</sub>O. Или NaCl(C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>)<sub>2</sub>×2H<sub>2</sub>O. При кристаллизации из раствора кристаллы представляют собой гексагональную призму или ромбоэдр.

Если раствор соли содержит также глюкозу, то может кристаллизоваться соль состава (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>)<sub>2</sub>×NaCl×2H<sub>2</sub>O. Так как это кристаллогидрат, то она будет расти быстрее, чем чистая поваренная соль, но имеет те же кубической формы кристаллы.

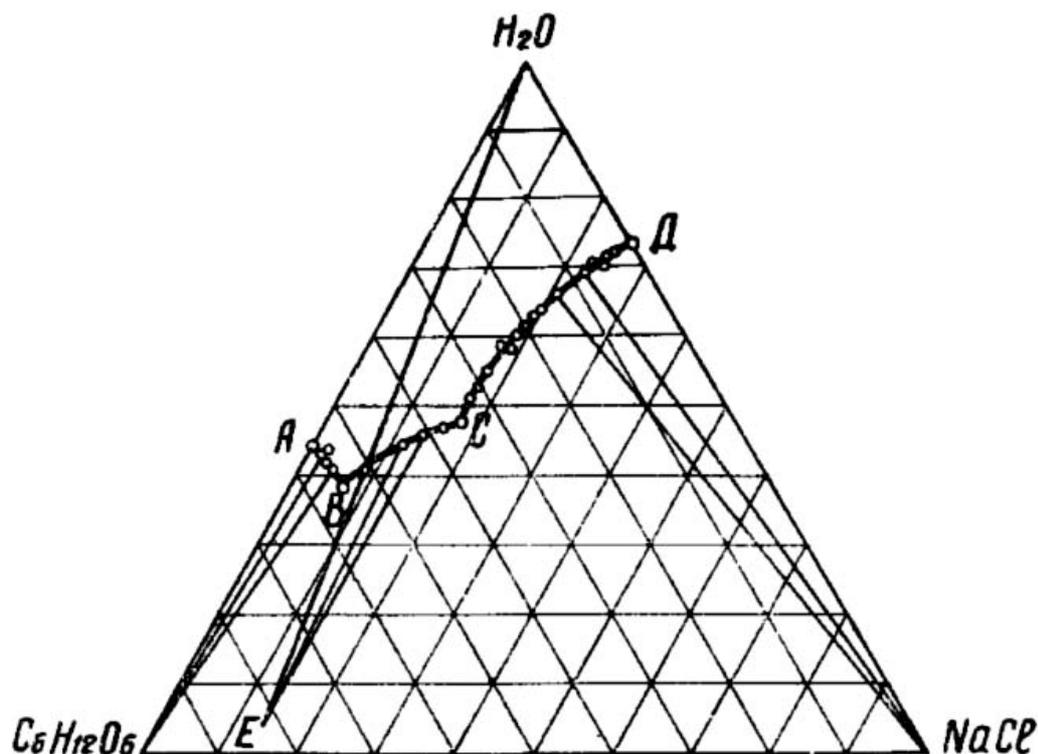


Рис. 4-4-20. Диаграмма растворимости тройной системы (глюкоза-соль-вода) при 30 градусах.

Кривая АВ соответствует растворимости глюкозы.

Кривая ИС соответствует растворимости двойного соединения соль с глюкозой.

Кривая СД соответствует растворимости соли.

Calloud. Annalen der Pharmacie. Bd. XIV, 1825. s.308-первое упоминание о соединении соли с глюкозой.

Курец И.З. Трофимова Н.Н. Бичевин О.Б. Белоногова Л. Кашаев А.А. Бабкин В.А.

Характеристика кристаллов комплексного соединения глюкозы с хлористым натрием методами рентгенофазового и рентгеноструктурного анализа. Химия растительного сырья. 2003. №2. с.15-18.

Глазкова Э.Л. Лебедев Н.В. Геометрическая характеристика кристаллов двойного соединения глюкозы с хлористым натрием состава (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>)·NaCl·H<sub>2</sub>O // Сб. тр. ВНИИС. 1960. т.8. с.220-234.

Лебедев Н.В. Банникова А.А. Химическая диаграмма системы глюкоза-хлористый натрий-вода // Сб. тр. ВНИИС. 1960. т.8. с126-143.

Лебедев Н.В. Банникова А.А, Любецкая М.Н. Разложение двойного соединения глюкозы с хлористым натрием при температуре ниже +28,5°. Сб. тр. ВНИИС. 1960. т.8. с.170-184.

Толленс-Эльснер. Краткий справочник по химии углеводов. ГОНТИ, НКТП СССР. 1938. В книге рассматривается образование комплексных соединений глюкозы с солями.

Способ кристаллизации глюкозы через двойное соединение с поваренной солью, разработан в Центральном научно-исследовательском институте крахмало-паточной промышленности под руководством проф. А.С. Сипягина.

---

#### 4.4.4.2 Кристаллизация раствора соли с глюкозой методом открытой капли.

Кристаллизация соли зависит от концентрации соли в растворе глюкозы.

1-Дендриты нулевого порядка-пирамиды. При кристаллизации раствора соли с добавлением глюкозы происходит образование кристаллов в виде пирамид. Так как кристаллизация происходит медленно, то пирамиды образуются более правильными, чем при кристаллизации раствора чистой соли. Имеется только первый порядок ветвления.

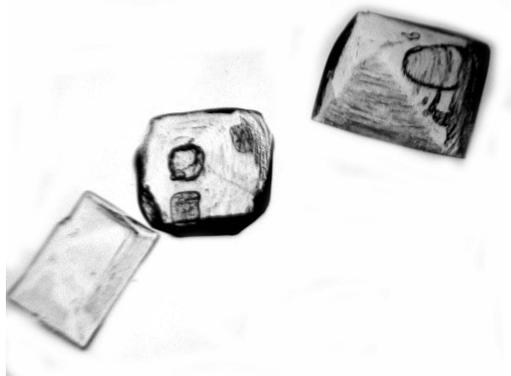


Рис. 4-4-21. Кристалл соли с глюкозой при большой концентрации соли. Светлое поле. Поле зрения 2мм.

2-Дендриты первого порядка. Если концентрация соли уменьшается, то появляются дендропирамиды, пирамиды с отрезками по углам. Появляется второй порядок ветвления.

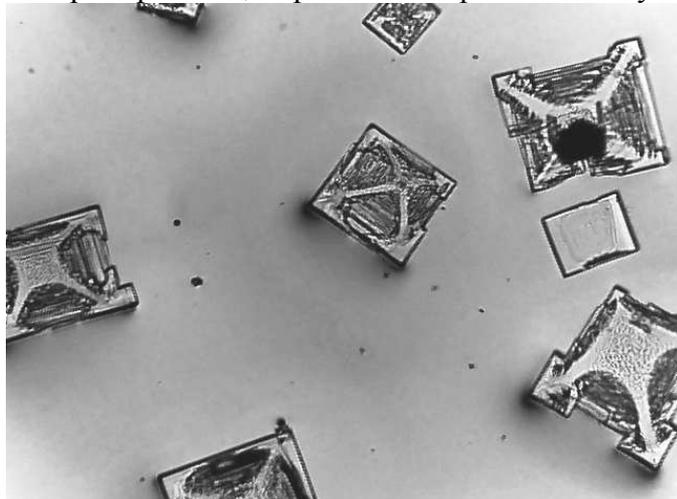


Рис. 4-4-22. Кристаллы соли с добавлением глюкозы. Дендриты первого порядка. Светлое поле. Поле зрения 2 мм.

3-Дендриты второго порядка. Появляется второй порядок ветвления.

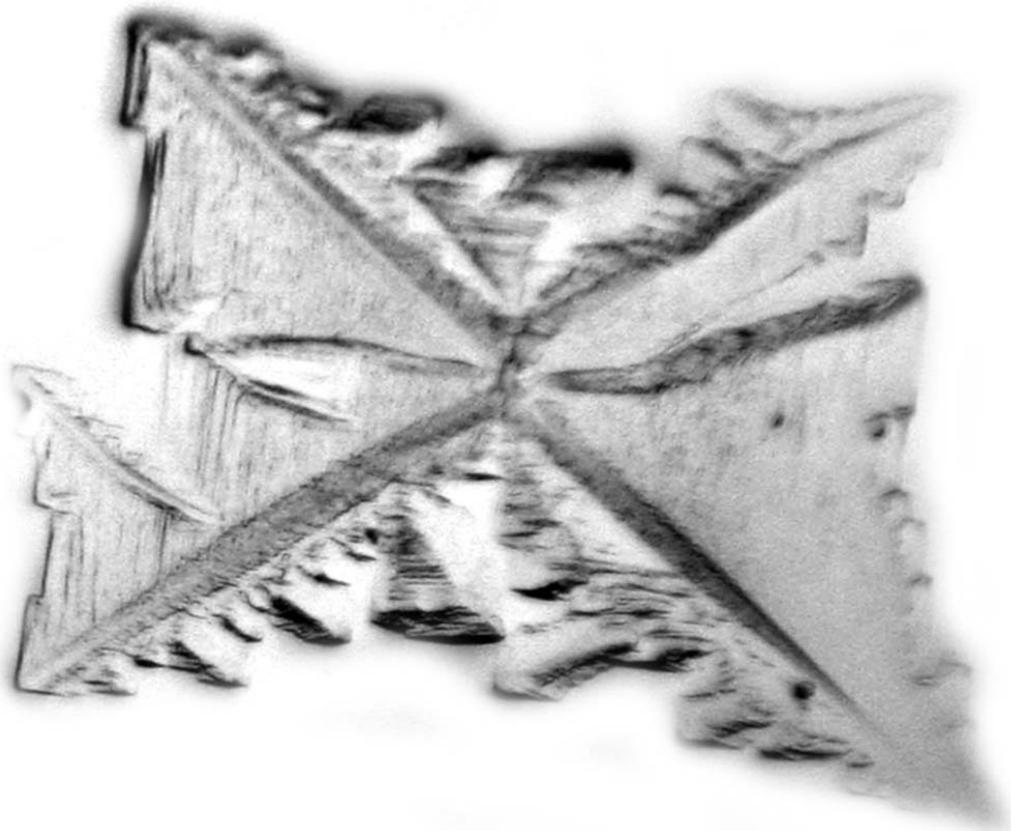


Рис. 4-4-23. Дендриты соли второго порядка.

4-Дендриты третьего порядка. Появляется третий порядок ветвления.



Рис. 4-4-24. Дендриты соли третий порядок. Светлое поле. Поле зрения 2 мм.

---

#### 4.4.4.3 Кристаллизация раствора соли с глюкозой методом закрытой капли.

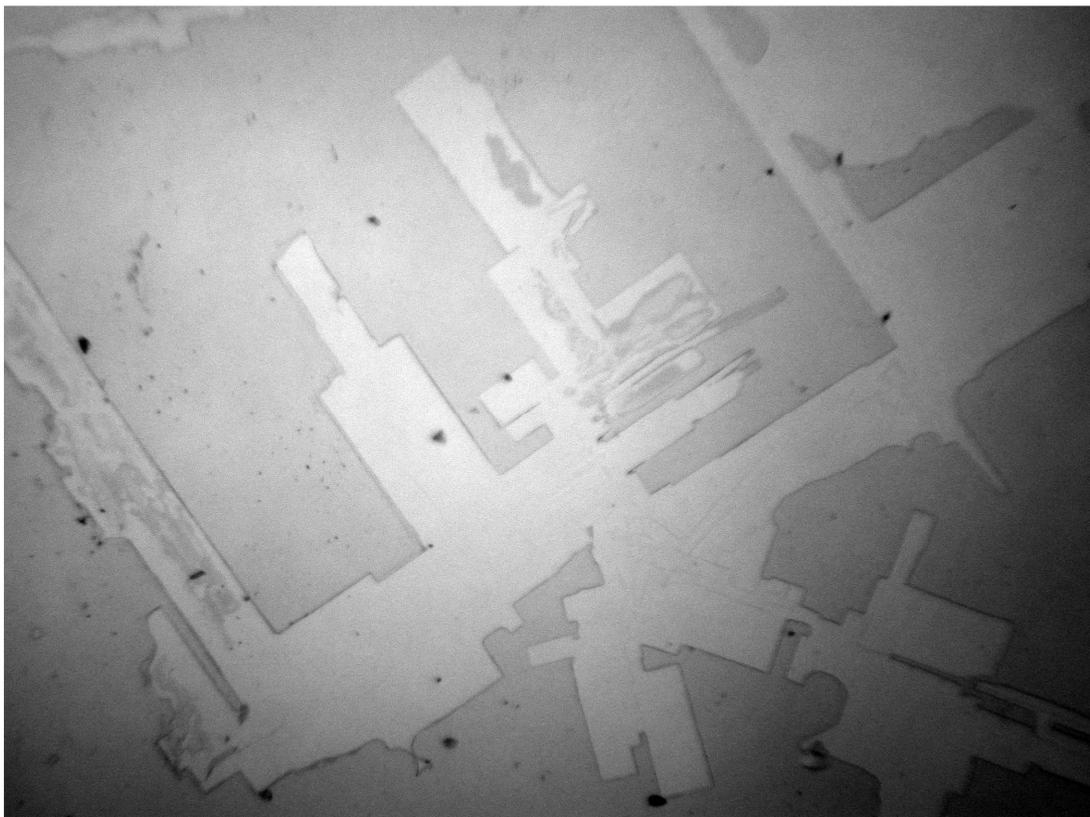


Рис. 4-4-25. Кристалл соли при высокой концентрации соли. Прямой свет. Поле зрения 2 мм. Так как кристаллизация происходит медленно, то происходит образование больших правильных пластин соли.

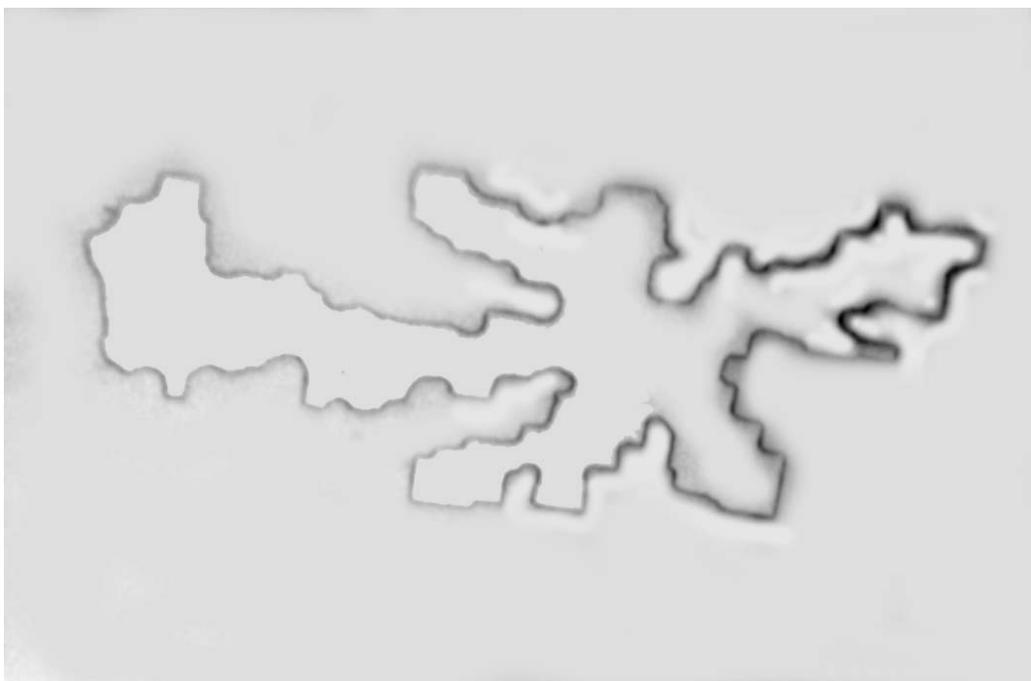


Рис. 4-4-26. Кристалл соли при низкой концентрации соли. Прямой свет. Поле зрения 1 мм. Так как кристаллизация происходит медленно, то образуются дендриты с гладкими границами.

---

Кристаллизация поваренной соли в присутствии желтой кровяной соли  $K_4[Fe(CN)_6]$ . При добавлении даже небольшого количества этой соли  $\sim 0,5\%$ , не получается даже кубов. Так при добавлении сухой кровяной соли в насыщенный раствор поваренной соли сразу выпадает небольшое количество белого волокнистого осадка поваренной соли. Затем по мере испарения воды на дне образуются белые шестигранные пластинки, при этом на стенках сосуда образуется рыхлый объёмный слой мельчайших кристаллов (дендритов), который поднимается по стенкам вверх. При этом скорость испарения воды из раствора значительно увеличивается, и очень скоро остаётся только белая рыхлая масса.

Кристаллогидрат хлорида натрия  $NaCl \times 2H_2O$ . Как кристаллогидрат, так и безводная соль находятся в равновесии с насыщенным раствором при  $+0,15^\circ C$ . Это значит, что для получения кристаллогидрата нужно просто охладить насыщенный раствор ниже этой температуры. Можно просто оставить на ночь на улице зимой, можно и просто в морозильной камере холодильника. Образующиеся кристаллы представляют собой бесцветные прозрачные шестигранные пластинки, которые при нагревании выше  $+0,15^\circ C$  мгновенно распадаются на раствор соли и безводную соль в виде кубических кристаллов.

---

## Глава 5. Кристаллизация тестовых растворов.

### 5.1 Введение.

Для идентификации кристаллов, образующихся при кристаллизации сыворотки, очень эффективным является метод кристаллизации тестовых растворов. В этом случае заранее известно, какое вещество образует данный тип кристаллов. Обычно тестовые растворы применяются для изучения роли некоторого тестируемого вещества (компонента), содержащегося в сыворотке крови. Изучается влияние концентрации тестируемого вещества на структуру кристаллограммы.

Необходимо понимать, что некоторые структуры могут возникнуть из-за недостаточной степени очистки веществ (альбумина). Дело в том, что метод дегидратации очень чувствительный, и малейшее количество примесей влияет на формирование различных структур.

Возможно несколько способов исследования некоторого вещества.

А-использовать сыворотку тех пациентов, у которых по данным биохимических анализов тестируемый компонент значительно выше нормы. Трудность состоит в том, что колебания концентрации различных компонент в крови очень маленькие, и очень редко встречается кровь, в которой концентрация какой-то компоненты сильно отличается от нормы. Более того, если концентрация какого-то компонента сильно отличается от нормы, то это скорее всего означает серьезные отклонения общего состояния организма от нормы. При этом структура капли будет отличаться от нормы не из-за конкретного компонента, а из-за комплексного изменения состояния организма.

Б-использовать раствор тестируемого компонент в воде, и изучать структуру образовавшихся кристаллов. Это хороший способ, но он выявляет только форму кристаллов чистого вещества. Этот способ не отражает всех процессов, происходящих при кристаллизации данного вещества в составе сыворотки, при взаимодействии с другими компонентами, белками.

В-использовать раствор тестируемого компонент в водном растворе альбумина. В этом случае достигается максимальное подобие тестового раствора к реальной сыворотке. Дело в том, при кристаллизации некоторого компонента из раствора альбумина образуются не отдельно кристаллы чистого вещества, а агрегаты, образованные в процессе совместной кристаллизации вещества и альбумина. Структурными элементами высохшей капли являются различные агрегаты. Агрегаты образуются в процессе высыхания капли. Агрегаты могут быть простыми и сложными. Простые агрегаты-это отдельные вещества, например, кристаллы соли. Сложные агрегаты-это комплексы из различных веществ.

Г-использовать сыворотку здорового пациента, с нормальной структурой высохшей капли, и к этой сыворотки добавлять тестируемый компонент (соль, мочевины, и т.д.). После этого регистрировать изменения, которые происходят со структурой капли.

Для понимания процессов, происходящих в сложном растворе, полезно знать поведение растворов некоторых компонент при высыхании:

- 1-чистая вода испаряется без образования кристаллов и структур,
- 2-раствор альбумина-образуется гель, затвердевает и растрескивается,
- 3-раствор липидов (жиров)-образуется гель, но не затвердевает, остается густым,
- 4-раствор глюкозы-образуется гель, но не затвердевает, через длительное время застывает в виде аморфной массы (стеклование)
- 5-раствор соли NaCl-высыхает полностью, остаются кристаллы соли.

1-Чистая вода.

Вода не кристаллизуется под покровным стеклом, но некоторые процессы можно наблюдать. Через час после начала процесса происходит образование газовых пузырьков, которые быстро растут. Через некоторое время происходит прорыв внешнего воздуха через боковую границу, и

быстрый рост центрального пузырька. В капле под покровным стеклом наблюдаются течения, если в воду добавить мелкие частицы.

Вода испаряется вся, независимо от объема капли (от 5 до 500 мкл). Если в воде содержатся примеси, то в центре образуется остров.

Очень важным является понимание того, какие свойства растворов отвечают за образование различных структур:

1-при высыхании капли идеального раствора на поверхности остаются мелкие кристаллы и агрегаты.

2-при высыхании капли коллоидного раствора образуется внешнее кольцо осадка частиц.

3-при высыхании капли раствора высокомолекулярных соединений образуется внешний валик и происходит растрескивание.

Свойство образования внешнего валика-свойство коллоидов.

Свойство растрескивания-свойство высокомолекулярных соединений (белков).

В зависимости от концентрации частиц существует фазовый переход жидкость-гель. Фазовый переход геля зависит от формы коллоидных частиц.

В работе (Zheng Z. Wang F. Han Y. Glass Transitions in Quasi-Two-Dimensional Suspensions of Colloidal Ellipsoids. Physical Review Letters. 2011, 107, p.065702-1-4.) показано, что

1-Если частицы сферические (глобулярные полимеры), то существует один фазовый переход между жидким состоянием и состоянием геля, когда частицы теряют подвижность и слипаются.

2-Если частицы имеют форму эллипса, то существует два фазовых перехода.

-Когда плотность частиц превышает 0,72, частицы теряют вращательную степень свободы, и происходит первый фазовый переход.

-Когда плотность частиц превышает 0,79, частицы теряют поступательную степень свободы, и происходит второй фазовый переход.

3-Если частицы имеют форму вытянутых волокон (полимер), то происходят различные фазовые переходы.

Молекула альбумина представляет собой эллипсоид вращения с большой и малой осью 14 нм и 4 нм соответственно. Значит при затвердевании альбумин имеет два фазовых перехода.

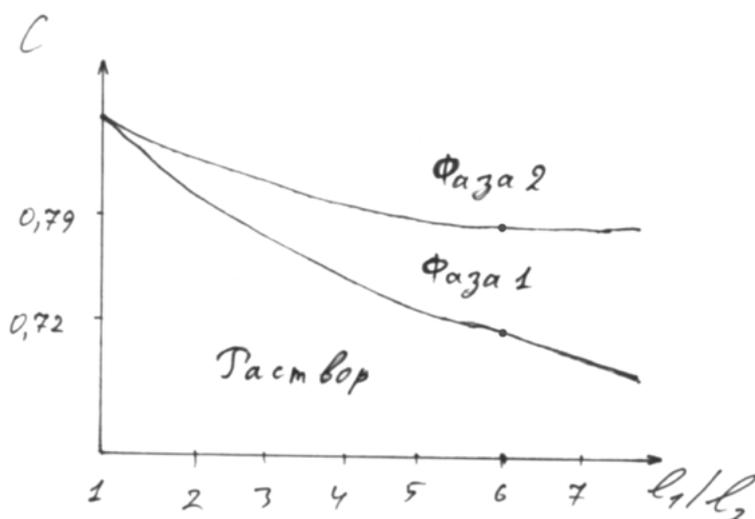


Рис. 5-1-1. Границы фазовых переходов для эллипсоидальных коллоидных частиц в зависимости от концентрации коллоидных частиц ( $C$ ) и отношения размеров большой и малой оси эллипса ( $L_1/L_2$ ).

В термотропных жидких кристаллах фазовый переход происходит при изменении температуры. Для исследования различных процессов эффективно использование модельных растворов.

---

1865-Montgomery E. английский исследователь из St. Thomas's Hospital. Он писал, что многие вещества в органическом мире при определенных условиях могут принимать кристаллическую форму. Raibeу показал, что многие раковины состоят мелких шарообразных кристаллов, т.е. минеральных веществ, кристаллизующихся в вязкой среде.

---

1-В своей диссертации Савина Лидия Васильевна (Кристаллографические структуры сыворотки крови в клинике внутренних болезней. Диссертация доктора медицинских наук. Пермь. 1992.) исследовала кристаллизацию различных модельных растворов.

-солевой компонент (0,9% раствор хлористого натрия)

-белковая фракция (10% раствор сывороточного альбумина, 10% раствор смеси альфа и бета фракций глобулинов, 10% раствор сывороточного гамма глобулина),

Раствор из смеси белковых фракций (10% раствор альбумина + 10% раствор смеси альфа, бета и гамма фракций),

Раствор холестерина (6,8 ммоль/л)

-раствор фосфолипидов.

2-Лисиенко В.М. Шурыгина Е.П. Кононенко Е.В. Миронов Е.В. Гвоздиков А.А.

Способ оценки эффективности применения сочетанного медикаментозно-лазерного лечения. Патент 2208461. 2003.+

Способ обеспечивает объективизацию и стандартизацию оценки эффективности применения сочетанного медикаментозно-лазерного лечения. Исследуют

жидкокристаллическую структуру в модельной системе с L- $\alpha$ -лецитином, 10% альбумином в 0,9% хлористом натрия и нативных средах организма после облучения низкоинтенсивным лазером, а также с добавками лекарственного препарата и в случаях их синергического влияния на жидкокристаллическую структуру и нативные среды организма рекомендуют сочетанное применение.

Описывается применение модельного раствора (L-а-лецитин, 10% альбумин, 0,9% хлористый натрий) для моделирование сыворотки крови. Оценивалась кристаллизация модельного раствора до и после воздействия лазерным излучением.

3-Омск-ОГУ

Голованова О.А. Чиканова Е.С. Солодянкина А.А.

Процессы кристаллизации в модельных растворах биологических жидкостях человека.

4-Москва-Институт проблем механики.

Чашечкин Ю.Д. Бардаков Р.Н.

Экспериментальное исследование процессов структуризации в высыхающих каплях растворов солей и тонких суспензий. Астрахань. 2012. с.141-155.

Для моделирования процессов, происходящих в капле сыворотки крови при дегидратации, использовался раствор наночастиц оксида кремния в воде.

### **Капельный анализ.**

Капельный анализ (drop analysis)-это метод микрохимического анализа, при котором аналитическую реакцию проводят с использованием капли раствора. Реакции выполняют на фильтровальной бумаге (иногда предварительно пропитанной раствором реагента и высушенной), или на стеклянной пластинке.

-Тананаев Н. А. Капельный метод, 6 изд. М. Л. 1954.

-Файгль Ф. Ангер В. Капельный анализ неорганических веществ, пер. с англ. т.1 2, М. 1976.

---

## 5.2 Мочевина.

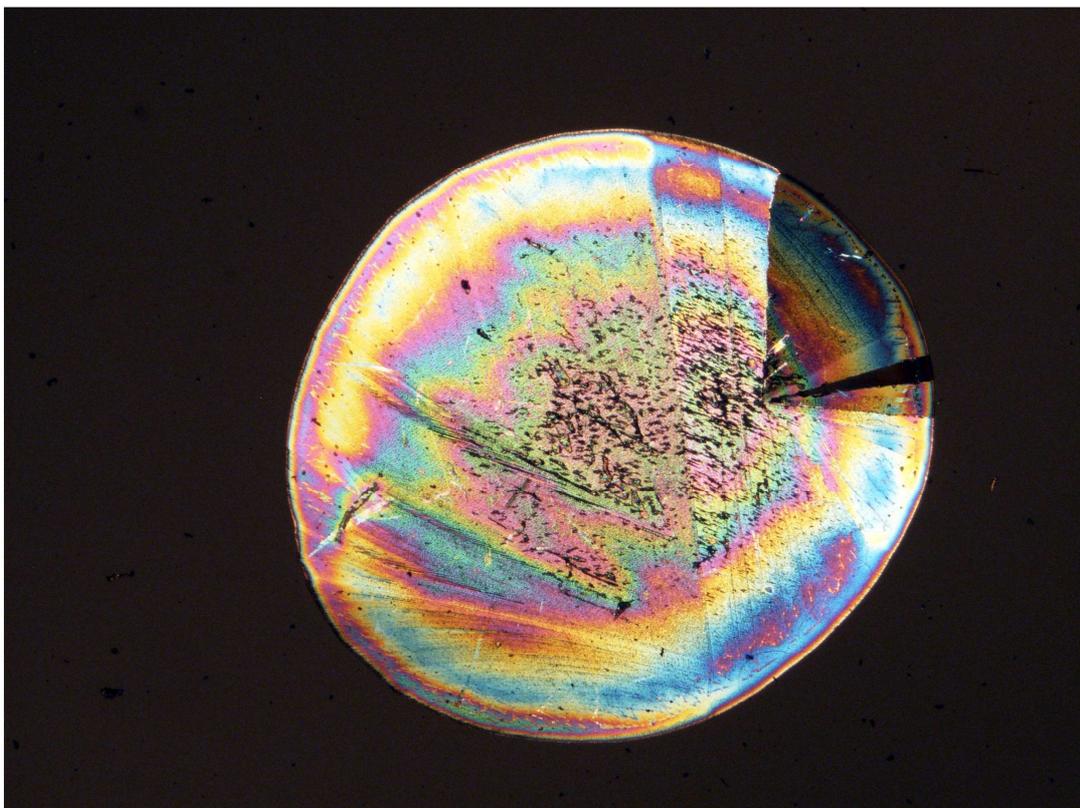


Рис. 5-2-1. Кристаллизация мочевины методом открытой капли. Поляризованный свет. Поле зрения 5 мм.



Рис. 5-2-2. Кристаллизация мочевины методом закрытой капли. Поляризованный свет. Поле зрения 10 мм.

1964-Nyvtl J. Gottfried J. Krickova J. Скорость кристаллизации мочевиною Collect. Czechosl. Chem. Communs. 1964. 29. №9. p.2269.

---

### 5.2.1 Мочевина + альбумин.

#### Кристаллизация раствора мочевины+альбумин методом открытой капли.

Если количество мочевины повышено, и объем капли более 20 мкл, то наблюдается усиленное осаждение белка. Высохшая капля получается очень темной. В краевой зоне выпадает темно-коричневый осадок, а в центральной зоне выпадает темно-синий осадок. Это связано с тем, что мочевины вызывает денатурацию белков. При добавлении мочевины к сыворотке нарушается образование ячеек и выпадение осадка в краевой зоне. В работе (Мартусевич А.К. Симонова Ж.Г. Кристаллогенные свойства биологической жидкости при введении химического агента. Современные технологии в медицине. 2010. №1. с.95-98.) исследуется кристаллизация сыворотки крови при добавлении раствора мочевины различной концентрации. Показано, что реакция сыворотку на введение мочевины является дозозависимой.

Кристаллизация раствора мочевины+альбумин методом открытой капли существенным образом зависит от соотношения концентраций мочевины и альбумина. Можно выделить три характерных случая.

А-малая концентрация альбумина. В этом случае кристаллы мочевины равномерно занимают всю площадь капли.

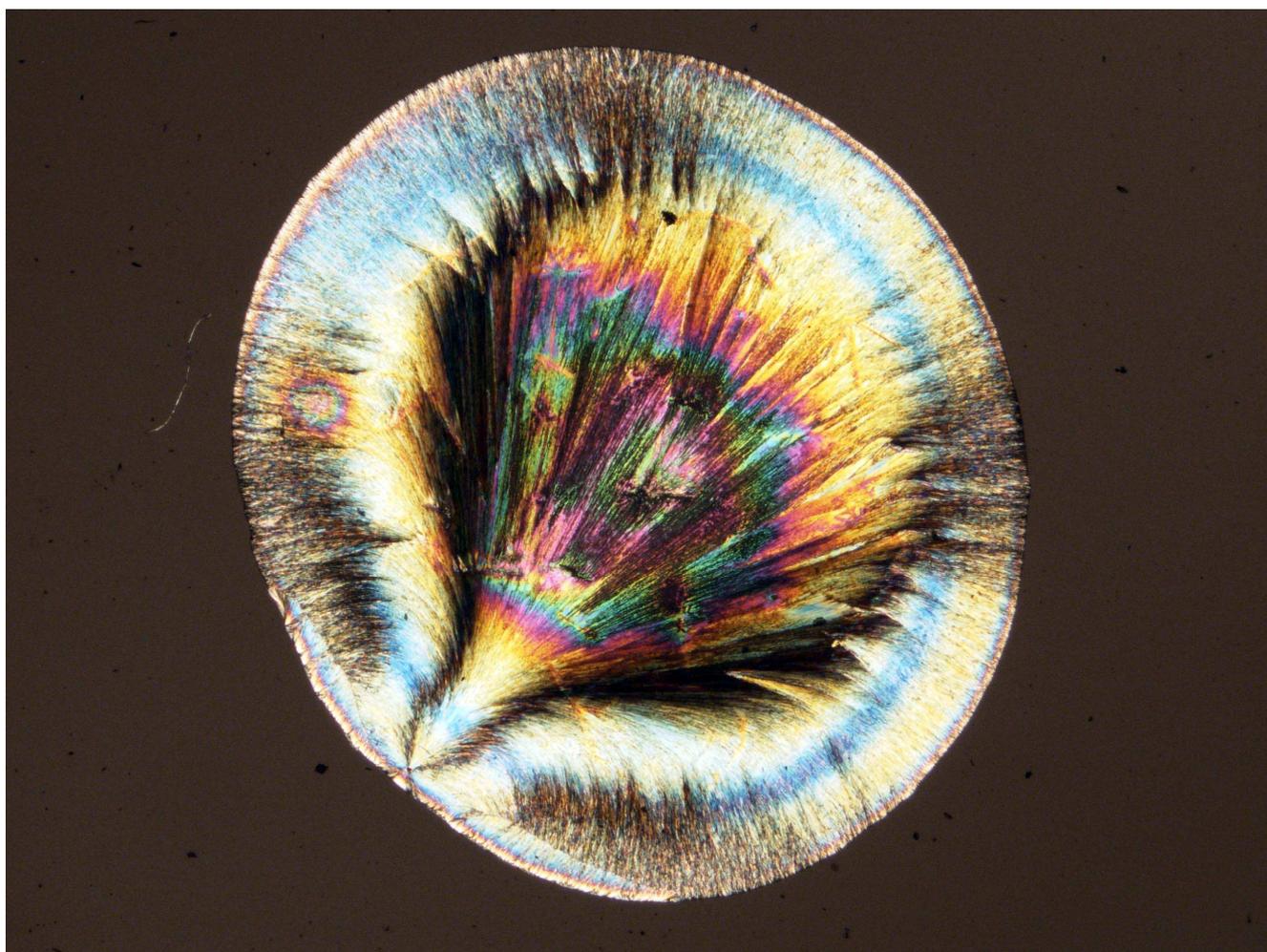


Рис. 5-2-3 Кристаллизация раствора мочевины + альбумин методом открытой капли. Мало альбумина. Поляризованный свет. Поле зрения 5 мм.

При увеличении концентрации альбумина происходит структуризация высушенной капли. Формируется три зоны:

- внешняя зона-тонкое прозрачное кольцо альбумина,
- переходная зона-серая масса мелких кристаллов мочевины с альбумином (мелкокристаллическая зона),
- центральная зона-длинные лучи кристаллов чистой мочевины (крупнокристаллическая зона).

При увеличении концентрации альбумина происходит расширение внешней и переходной зоны и уменьшение центральной зоны. При большой концентрации альбумина начинается растрескивание внешней прозрачной зоны альбумина.

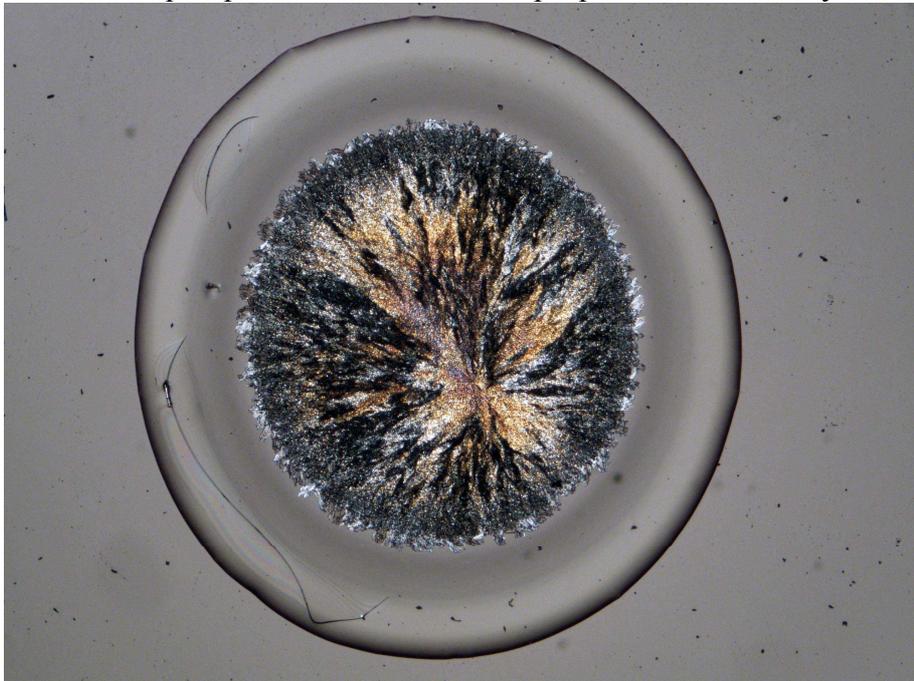


Рис. 5-2-4. Кристаллизация раствора мочевины + альбумин методом открытой капли. Среднее количество альбумина. Поляризованный свет. Поле зрения 5 мм.

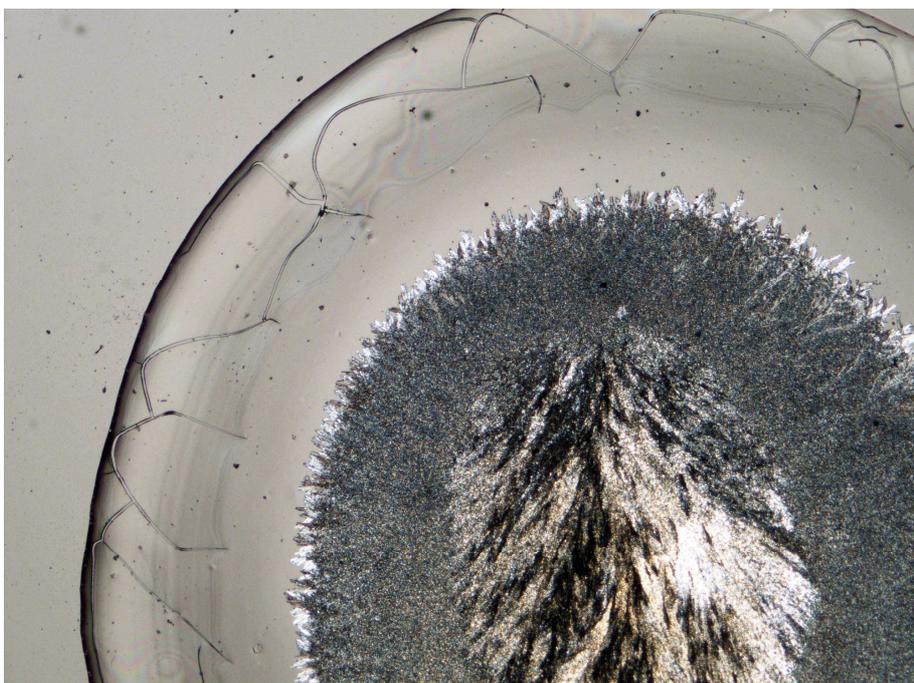


Рис. 5-2-5. Кристаллизация раствора мочевины + альбумин методом открытой капли. Много альбумина. Поляризованный свет. Поле зрения 5 мм.

## Кристаллизация раствора мочевины + альбумин методом закрытой капли.

При кристаллизации альбумина с добавлением мочевины мочевины кристаллизуется в виде длинных плоских игл или дендритов с плоскими ветвями под углом 30 градусов. Длинные полосы образуются в областях с пониженной концентрацией альбумина. Разветвленные дендриты образуются в областях с повышенной концентрацией альбумина. Чем больше альбумина-тем больше дендритов и тем меньше игл.

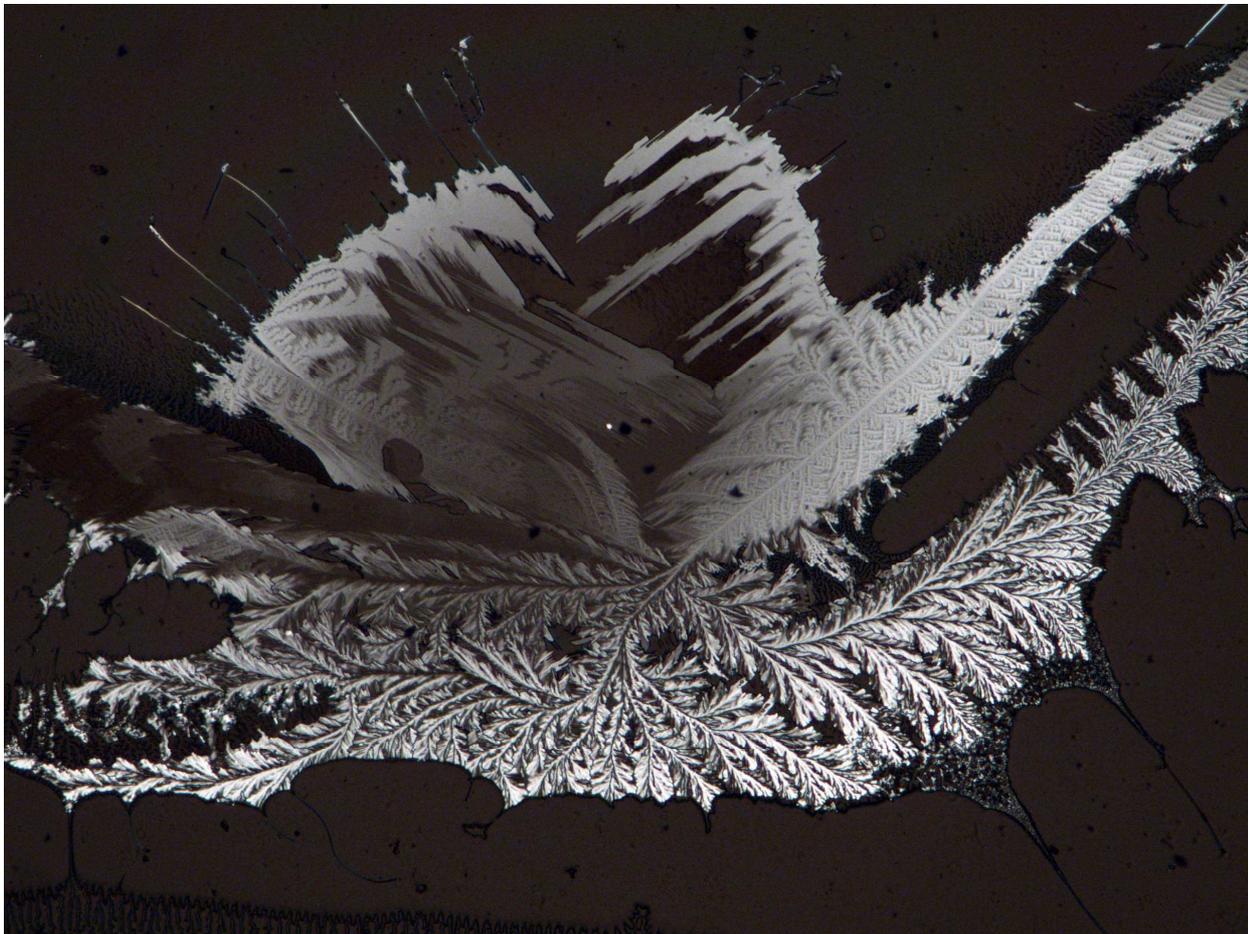


Рис. 5-2-6. Кристаллизация мочевины с альбумином методом закрытой капли. Поляризованный свет. Поле зрения 3 мм.

---

### 5.3 Белки

Кристаллизация белков является очень актуальной темой, которая в последнее время получила широкое распространение. Кристаллизация белков и установление их структур являются одними из самых перспективных направлений современной биологии. Сотни лабораторий в разных странах занимаются либо исключительно кристаллизацией и установлением структур белков, либо используют этот процесс в качестве дополнения и доказательства правильности тех или иных теорий и моделей, основанных на биохимических данных.

Кристаллизация белков используется для различных целей:

- а) как один из способов очистки,
- б) для доказательства гомогенности белка,
- в) как метод стабилизации при хранении (многие фирмы продают чистые ферменты в виде суспензии кристаллов, помещенных в раствор сульфата аммония),
- г) для определения третичной структуры белков методом рентгеноструктурного анализа.

Кристаллы растут из пересыщенных растворов вследствие агрегации высокоупорядоченным образом. Чтобы началась кристаллизация, необходимо создать такие условия, в которых белковый раствор становится перенасыщенным, что приводит к белок-белковой агрегации. Для этой цели используют осадители (вещества, уменьшающие растворимость): сульфат аммония, полиэтиленгликоль, органические растворители. Обычно требуется тщательное изучение условий кристаллизации конкретного белка: pH, концентрации буфера и осадителя, ионов металлов. Кристаллы растут очень медленно. Для проведения рентгеноструктурного анализа необходимо не только кристаллизовать белок, но и получить достаточно крупный монокристалл с хорошо упорядоченной кристаллической структурой.

Используют следующие методы кристаллизации:

1. равновесный диализ против осадителя,
2. диффузия паров летучих веществ (методы «висящей и «сидящей» капли). Осадитель помещают на дно стаканчика, капля концентрированного раствора белка находится на внутренней стороне стеклышка, закрывающего этот стакан. За счет диффузии паров происходит медленное возрастание концентрации осаждающего вещества в капле раствора белка. Раствор белка может также содержать следы ионов металлов. Например, известно, что для кристаллизации инсулина необходимы ионы цинка.
3. метод свободной диффузии

Концентрированные растворы белка и осадителя наслаиваются, идет диффузия. В отличие от метода 2 происходит быстрое пересыщение белкового раствора и образование центров кристаллизации. При дальнейшей диффузии идет понижение концентрации белка и осадителя. Очень важна скорость образования зародышей кристаллов, которая зависит от концентрации белка, а чем меньше кристаллов, тем больше их размер. Скорость же роста кристаллов зависит от растворимости белка, т.е. от концентрации растворителя. Иногда чтобы вырастить большие кристаллы, в раствор белка вносят затравку-мелкие кристаллы этого белка. Кристалл белка может храниться полгода в специальном растворе, который не содержит белка. Подбирается такая концентрация осадителя, при которой кристалл не растворялся бы и не трескался. Кроме того, в раствор добавляют азид натрия или толуол против бактериального заражения.

## Литература.

-Стрелов В.И. Сафронов В.В. Безбах И.Ж. Гинкин В.П. Мочалов В.В.  
Необходимость и особенности кристаллизации белков.

1991-Рапис Е.Г. Гасанова Г.Ю. Автоволновой процесс в динамике фазового перехода в пленке белка. Журнал технической физики. 1991. том 61. №4. с.62-71. Исследовался процесс дегидратации капли раствора яичного белка с различной концентрацией.

2003-Владимиров Ю.А. Зачем нужна белковая кристаллизация. Природа, 2003, №11, с.26-34.

Гильберт Линг. Физическая теория живой клетки. Незамеченная революция. Санкт-Петербург, "Наука", 376 с.

Вода адсорбируется полипептидным остовом – общим элементом всех белков (различия обусловлены лишь боковыми цепями). **Он представляет собой геометрически правильное чередование диполей (положительные и отрицательные полюсы которых выстроены в шахматном порядке), пространственно комплементарных молекулам воды.**

---

## Высаливание белков.

Белки при растворении образуют коллоидные растворы. Размер молекулы альбумина-14х4х4 нм. Альбумин растворим в воде и умеренно растворим в растворе соли. Выпускают альбумин для медицинских целей с концентрацией 5, 10, 20%.

Глобулины не растворимы в воде и в слабых растворах солей, но хорошо растворимы в солевых растворах. При 50% концентрации сульфата аммония  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  в растворе глобулины полностью выпадают в осадок.

Глобулярные белки растворимы лучше, чем фибриллярные белки.

Тройная система: вода-соль-альбумин.

Разделение на альбумин и глобулин первоначально основывалось на различии в растворимости: альбумины растворимы в чистой воде, а глобулины-только в присутствии солей. Высаливание белков концентрированными растворами солей является одним из основных методов фракционирования белковых смесей на альбумины и глобулины.

Методом высаливания можно получить три фракции белков плазмы крови: альбумины, глобулины, фибриноген.

Альбумин находится в более мелком дисперсном состоянии, чем глобулины, поэтому он труднее выпадает в осадок.

Чем выше растворимость белка, тем большая концентрация соли необходима для его высаливания.

Высаливание лежит в основе одного из методов фракционирования высокомолекулярных веществ, поскольку способность этих соединений выделяться из раствора весьма сильно зависит от их химической природы и резко возрастает с увеличением молекулярного веса. Особенно широко применяется фракционирование с помощью высаливания для разделения белков. При этом высаливание часто сочетают с введением в систему нерастворителя (например, спирта) и охлаждением раствора.

Высаливание (преципитация)-осаждение высокомолекулярных соединений из растворов при добавлении солей. Высаливание происходит из-за потери макромолекулами гидратной оболочки. При добавлении ионов происходит борьба за молекулы воды между ионами и макромолекулами. Ионы побеждают, отбирают воду у макромолекул. Макромолекулы теряют гидратную оболочку, слипаются и выпадают в осадок.

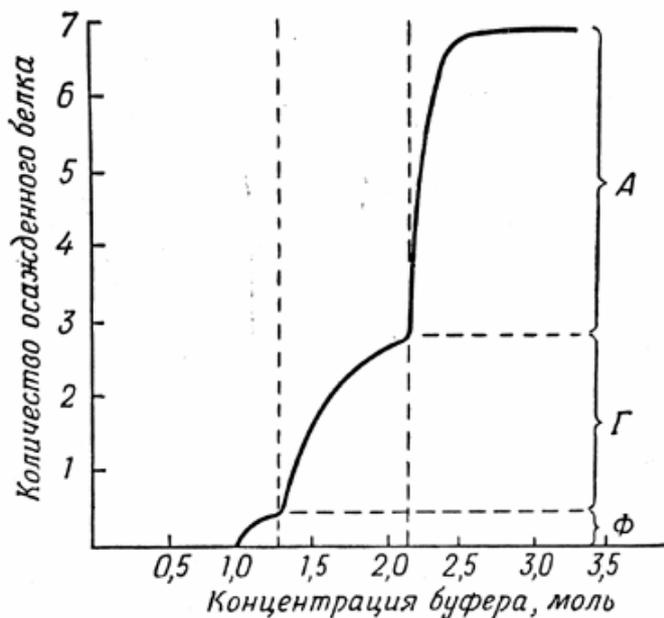


Рис. 5-3-1. Диаграмма высаливания белков.

При малых концентрациях соли осаждаются фибриноген (Ф-концентрация 1,0 моль), потом глобулины (Г-концентрация 1,3 моль), потом-альбумины (А-концентрация 2,0 моль).

Механизм высаливания состоит в том, что добавляемые анионы и катионы солевого раствора снимают гидратную оболочку белков, являющуюся одним из факторов его устойчивости. Возможно, одновременно происходит и нейтрализация зарядов белка ионами соли, что также способствует осаждению белков.

Эффективность высаливания убывает в серии Гофмейстера (Hofmeister):

Цитрат > Сульфат > Фосфат > Хлорид > Нитрат > Тиоционат.

Детергенты-небольшие амфипатические молекулы, образующие в воде мицеллы. С их помощью трансмембранные белки могут быть солюбилизированы. При смешивании детергента с мембраной гидрофобные концы его молекул связываются с гидрофобными участками на поверхности мембранных белков, вытесняя оттуда молекулы липидов. Поскольку противоположный конец молекулы детергента полярный, такое связывание приводит к тому, что мембранные белки переходят в раствор в виде комплексов с детергентом.

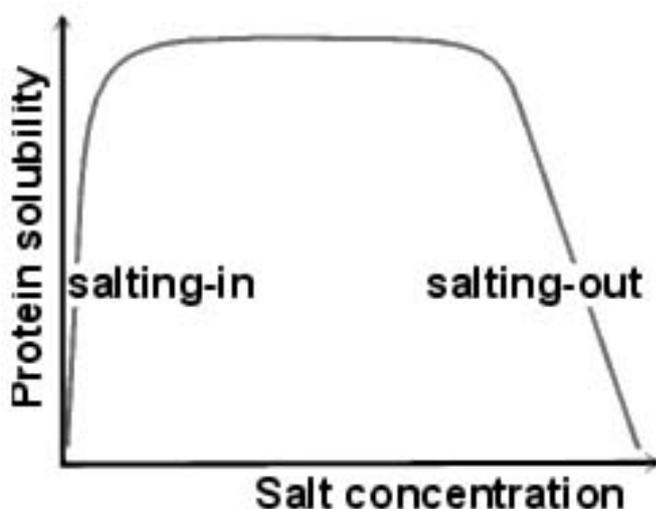


Рис.5-3-2. Высаливание белка в зависимости от концентрации соли.

Высаливание белков целесообразно проводить при значении рН, близком к изоэлектрической точке, так как при значении рН, большем или меньшем изоэлектрической точки, возрастает заряд и гидратация белковых молекул и увеличивается их растворимость.

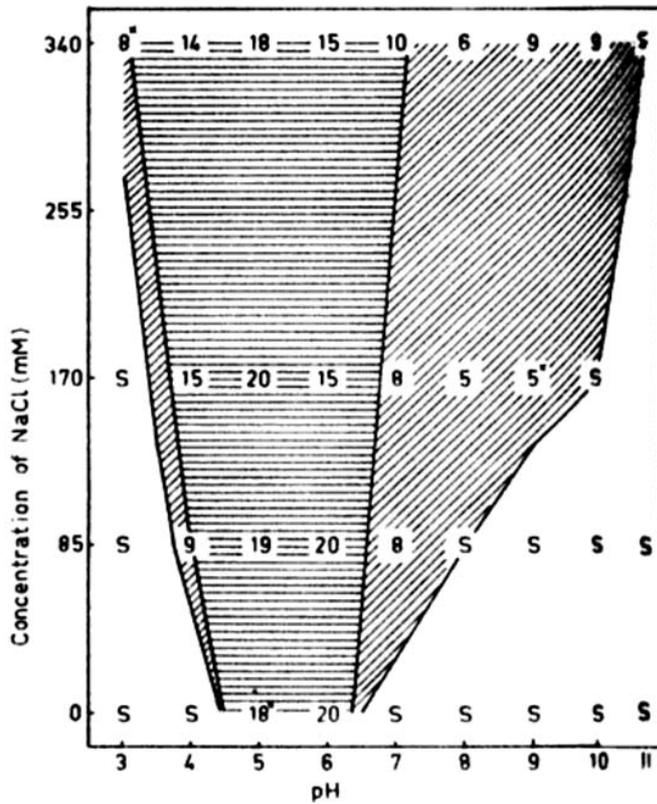


Рис. 5-3-3. Высаливание-сколькo процентов альбумина выпало в осадок при нагревании раствора альбумина до 95 градусов при различной концентрации соли NaCl и при различных значениях рН раствора. S-означает растворимость (без осадка).

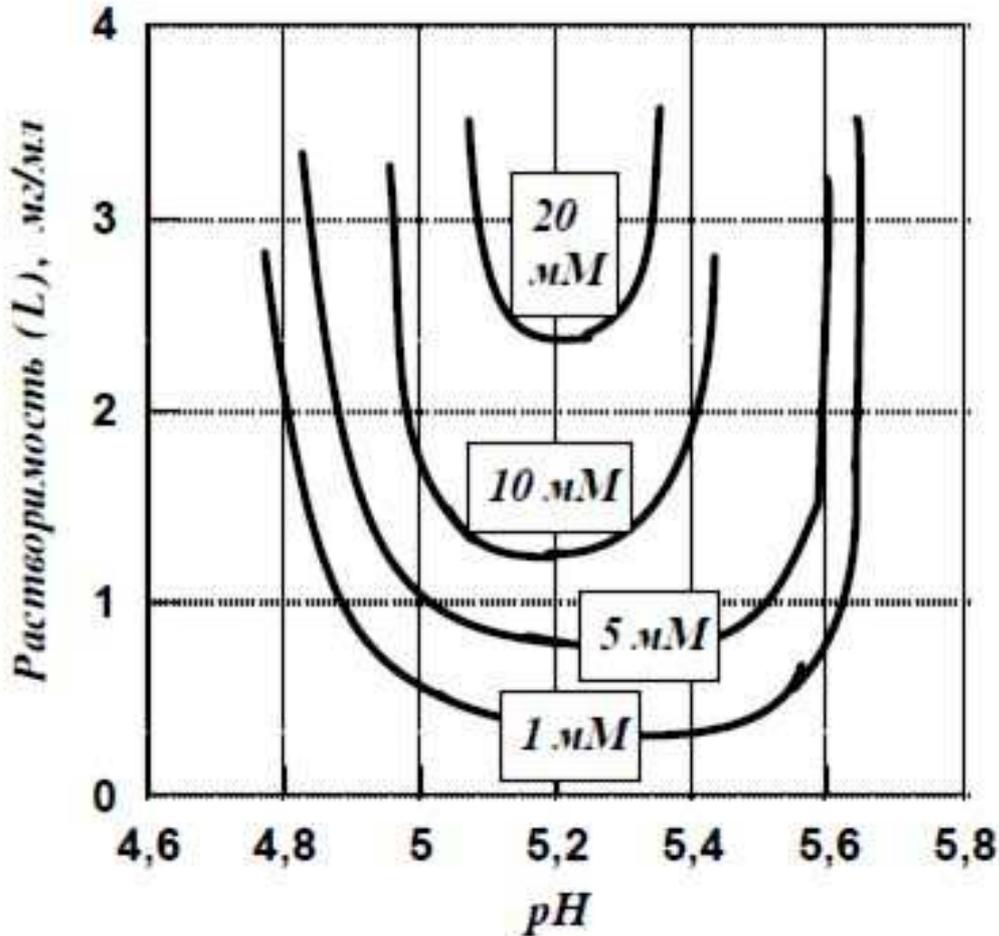


Рис. 5-3-4. Зависимость растворимости лактоглобулина от рН при различных концентрациях NaCl.

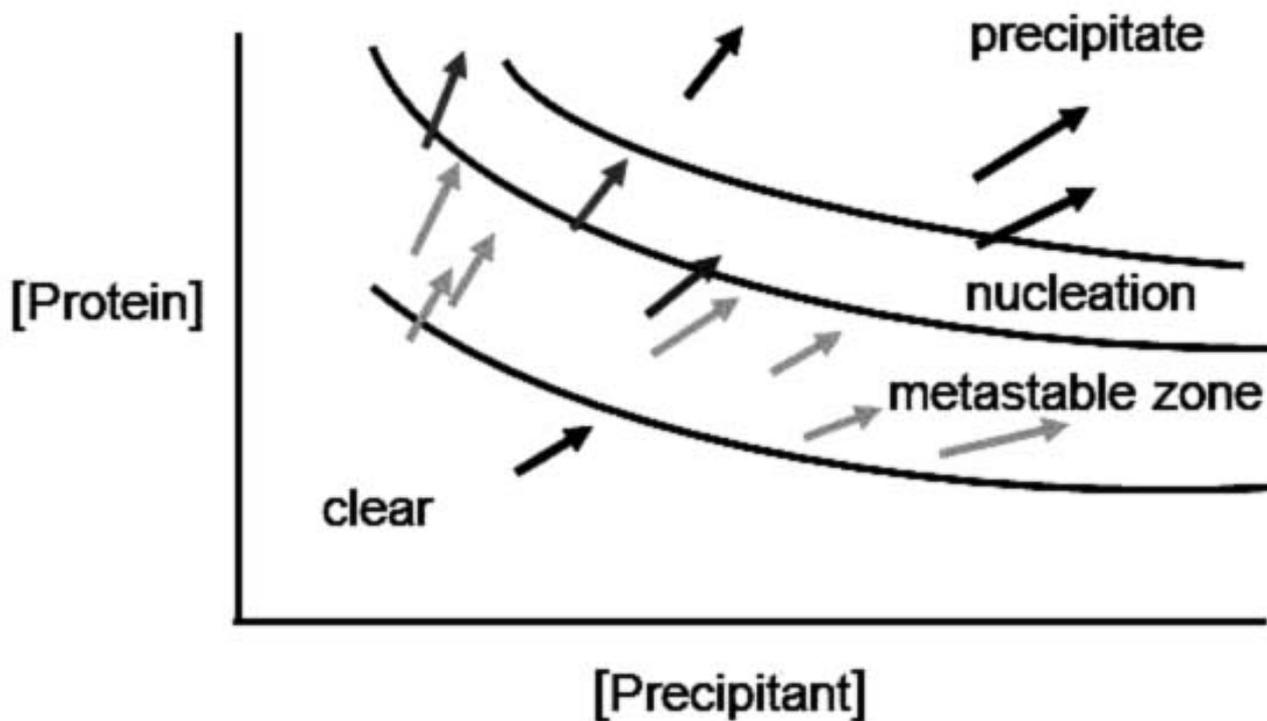


Рис. 5-3-5. Диаграмма выпадения белка в осадок в зависимости от концентрации осадителя (precipitant).

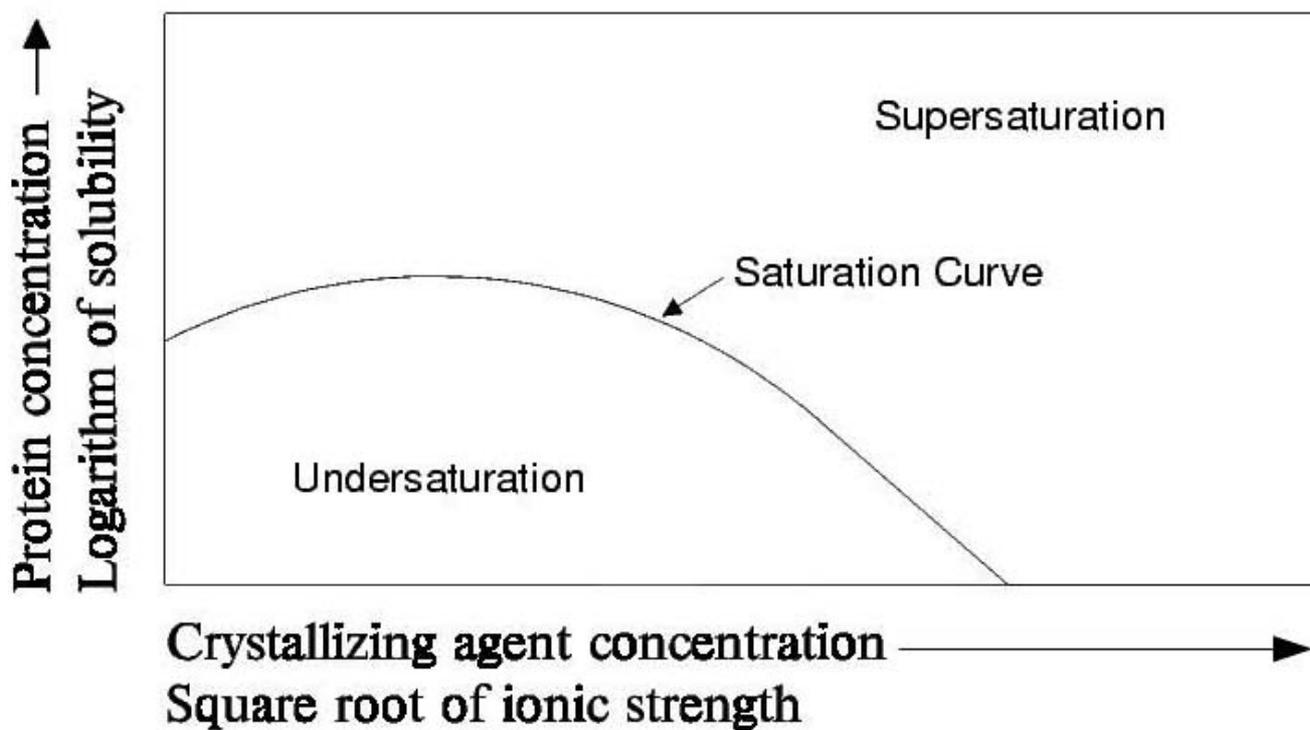


Рис. 5-3-6. Диаграмма растворимости трехкомпонентной системы: вода-белок-соль.

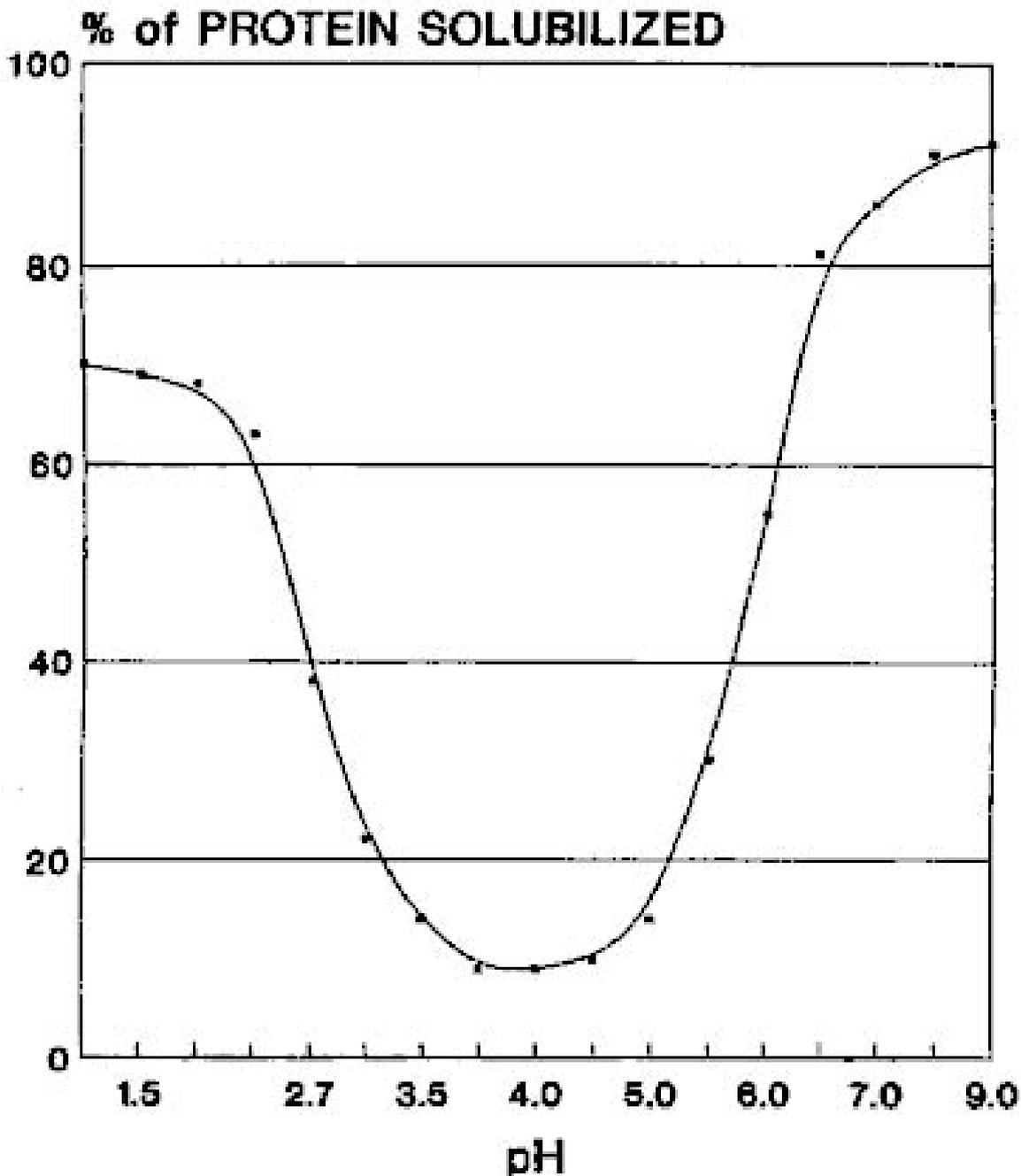


Рис. 5-3-7. Растворимость белка в зависимости от pH раствора.

Величина pH характеризует концентрацию ионов водорода,  $pH < 7$ -кислая среда,  $pH = 7$ -нейтральная среда,  $pH > 7$ -щелочная среда.

Для белка существует изоэлектрическая точка-это такое значение pH раствора, при котором молекула не несет электрический заряд. В изоэлектрической точке белки обладают минимальной растворимостью. Часто белки в изоэлектрической точке выпадают в осадок. Изоэлектрическая точка для альбумина-4,7 при температуре 25 градусов. В крови человека pH в норме от 7,35 до 7,45.

При снижении  $pH < 3,5$  происходит увеличение объема молекулы альбумина.

Для осаждения белка необходима высокая концентрация соли и определенное значение pH.

---

## Зависимость растворимости белка от температуры.

Растворимость глобулина с повышением температуры повышается.

При повышении температуры раствора происходит термическая денатурация белков. Для альбумина температура денатурации 70-80 градусов. При калориметрическом исследовании пики поглощения находятся при температурах 60 и 80 градусов. Денатурация альбумина происходит за 4 ступени при температурах 60, 61-65, 65-80, 85 градусов.

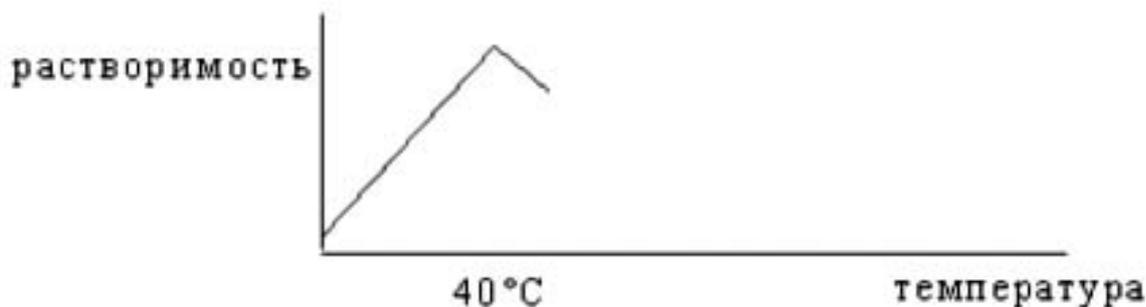


Рис. 5-3-8. Зависимость растворимости белков от температуры.

Растворимость белков увеличивается при увеличении температуры до 40 градусов. При дальнейшем увеличении растворимость уменьшается из-за изменения третичной и четвертичной структуры белка, из-за денатурации белка.

При понижении температуры (при замораживании) так же происходит денатурация белков.

Наличие в растворе сахара замедляет свертывание яичного белка. При концентрации сахара 40% свертывание происходит при 65 градусах, 50%-70 градусов, 60%-75 градусов.

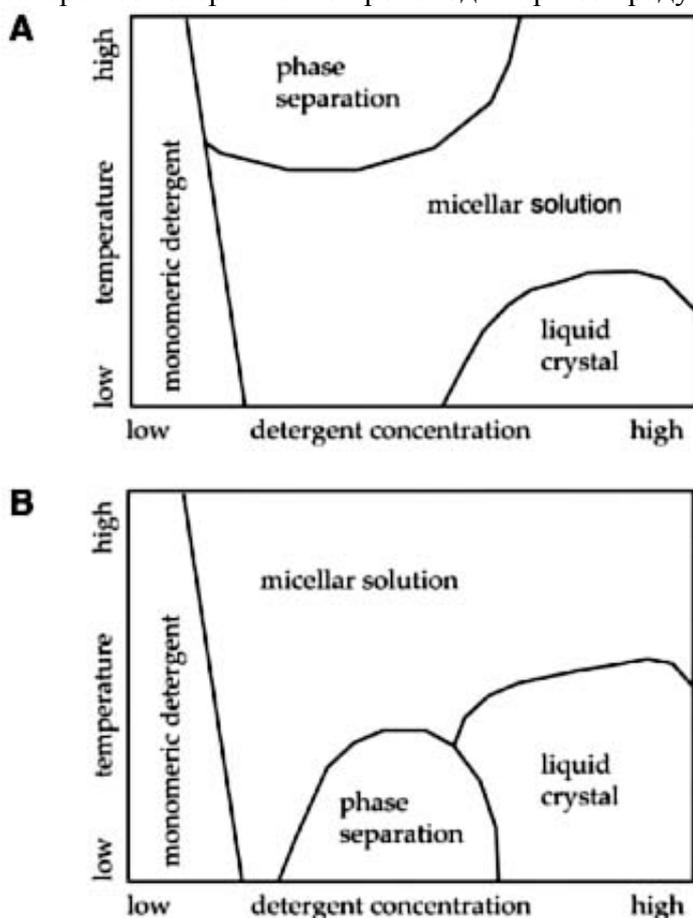


Рис. 5-3-9. Фазовая диаграмма зависимости состояния раствора от концентрации детергента.

Необходимо отметить, что при повышении температуры происходит денатурация белков. Денатурация альбумина происходит при температуре 70 градусов.

1949-Huggins, C, Miller, G. and Jensen, E.: Thermal Coagulation of Serum Proteins. II. Deficient Coagulation in Cancer and the Iodoacetate Index, Cancer Research. 1949. 9: p.177.

1997- M. Muschol and F. Rosenberger, "Liquid-liquid phase separation in supersaturated lysozyme solutions and associated precipitate formation/crystallization," The Journal of Chemical Physics. 1997. vol. 107, no. 6, p.1953.

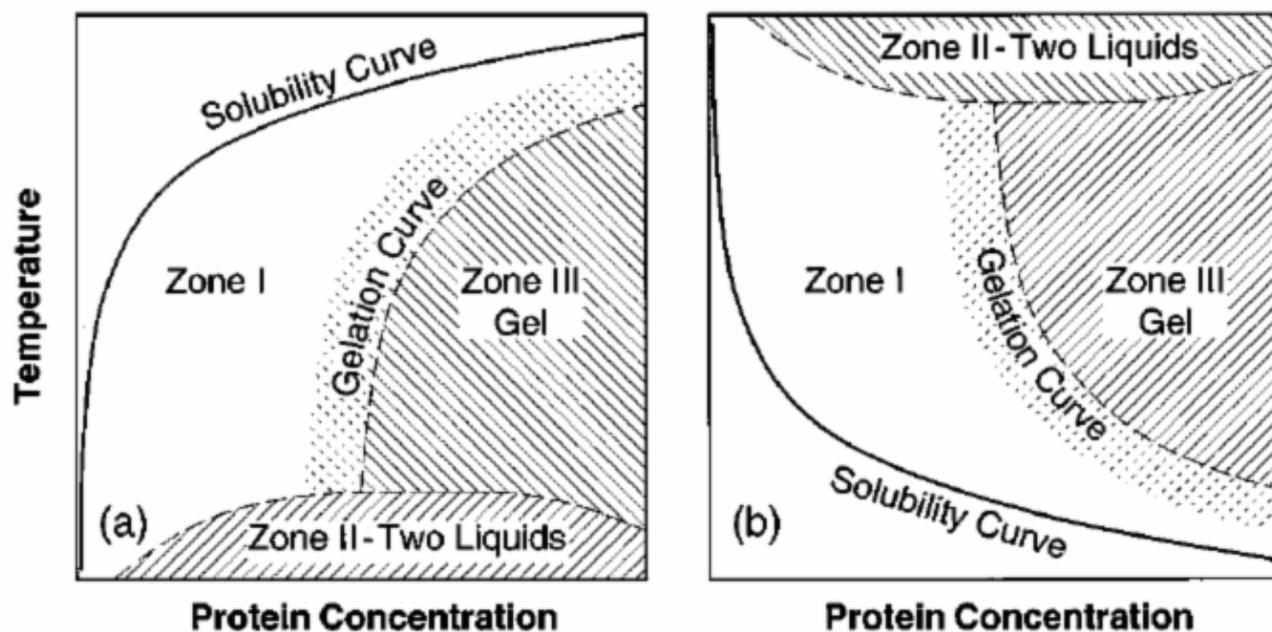


Рис. 5-3-10. Фазовая диаграмма для глобулярных белков. (а) нормально растворимости (b) ретроградная растворимость. Зона I является областью кристаллизации белков. Зона II: разделение фаз жидкость-жидкость. Зона III представляет собой область гелеобразования.

### Кристаллизация иммуноглобулинов.

1994-Савина Л. В. Туев А. В. Сыроватская Г. В. Чирвинская Н. П. Способ диагностики гипериммуноглобулинемии. Патент 2023269. 1994.+ Сыворотку, наносят на предметное стекло и покрывают покровным стеклом. Инкубируют при температуре 35-37°C в течение 2-4 ч. Под микроскопом сравнивают микроформы с контролем и при их совпадении диагностируют гипериммуноглобулинемию. При изучении образцов, приготовленных из моносывороток (эталон) и сывороток исследуемых больных (проба), были выделены главные микроформы (кристаллы типы ледяных узоров) и соподчиненные (веретенообразные агрегаты и спирали). Облик кристаллов типа ледяных узоров был специфичен в соответствии с видом гипериммуноглобулинемии (веретенообразные агрегаты и спирали) встречались во всех случаях гипериммуноглобулинемий, но в разном соотношении.

2003-Москва, Институт кристаллографии РАН

2003-Волков В.В. Каюшина Р.Л. Лапук В.А. и др. Определение строения иммуноглобулинов человека IgG, IgM и ревматоидного фактора IgM-RF в растворе. Кристаллография. 2003. т.48. №1. с.103-110. В работе описываются особенности кристаллического строения иммуноглобулинов.

## Альбумин

1941-Forrest E. Kendall. Studies of human serum proteins. II. Crystallization of human serum albumin. 1940. J. Biol. Chem, 1941. 138. p.97-109.+

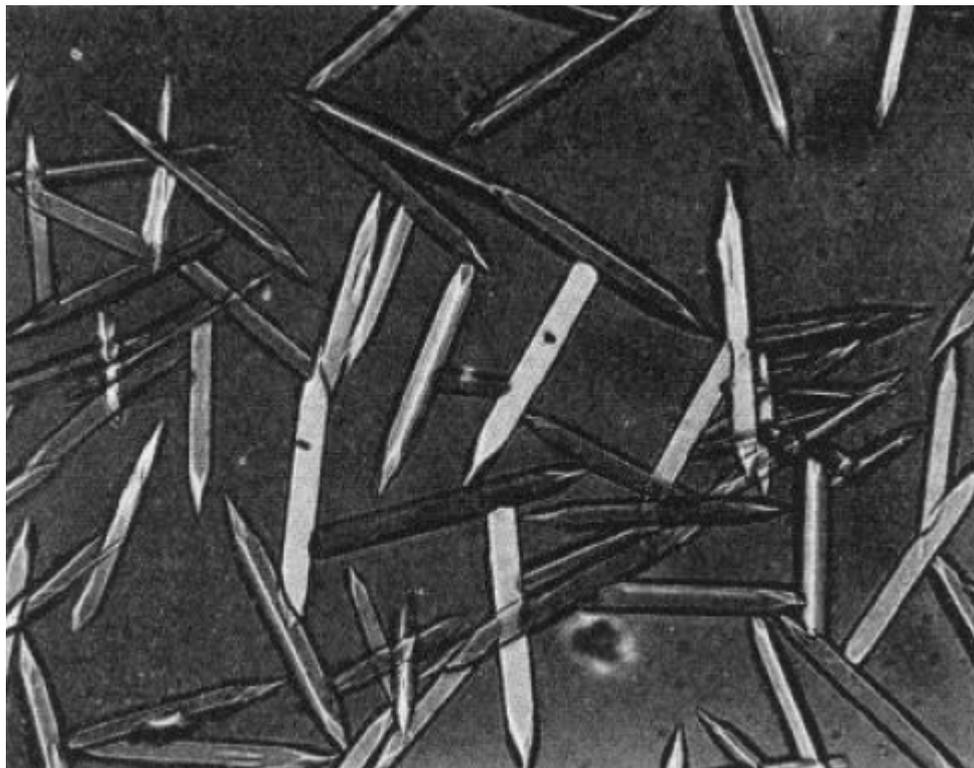


Рис. 5-3-11. Кристаллы альбумина. Поляризованный свет. Увеличение 75х.

Для того чтобы понимать процессы, происходящие в сыворотке, необходимо выяснить процессы, происходящие в растворе чистого альбумина. При дегидратации раствора чистого альбумина формируется стандартная структура капли с краевым валиком и растрескиванием в виде ромашки. Значит, на перераспределение альбумина к краю капли соль не влияет.

Структуры, формируемые в капле чистого альбумина:

- краевой валик,
- структура трещин в виде ромашки. Структура ромашки образуется практически всегда (не бывает сыворотки с патологией). Если структура трещин отличается от ромашки, значит что-то не так (сыворотка с примесями, нарушены условия дегидратации).
- дуговые трещины в виде розочек в центральной части капли,
- ячейки,
- образование кольцевых трещин в ячейках. В чистом альбумине образуется более тонкая и более закрученная система спиральных трещин в ядре по сравнению с сывороткой. Сыворотка более неоднородна и более вязкая, поэтому спиральные трещины получаются более грубые и короткие.

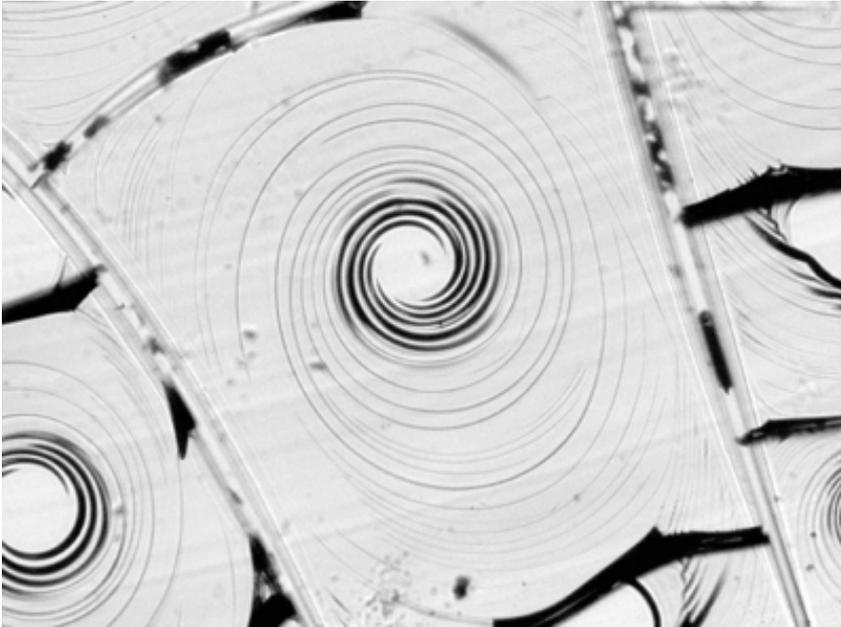


Рис. 5-3-12. Концентрические трещины в капле чистого альбумина. Поле зрения 1,3 мм.

Необходимо понимать, что некоторые структуры могут возникнуть из-за недостаточной степени очистки веществ (альбумина). Дело в том, что метод дегидратации очень чувствительный, и малейшее количество примесей влияет на формирование различных структур. Особо отметим, что раствор альбумина для инфузий 10%, который продается в аптеках, не может являться тестовым раствором альбумина. Дело в том, что в растворе для инфузий кроме альбумина содержится хлорид натрия (соль). Состав раствора аналогичен сыворотке. Таким образом, данный раствор является тестовым раствором соли в альбумине.

Отметим, что растворы альбумина, изготовленные разными производителями, будут иметь различную структуру. Это объясняется степенью чистоты раствора и конформационным состоянием альбумина в растворе. Структура капли альбумина будет так же зависеть от срока и условий хранения альбумина. Таким образом, с помощью дегидратации капли раствора альбумина можно контролировать его пригодность для использования в лечебных целях.

Альбумин применяется как плазмозамещающее средство для внутривенного введения. Метод кристаллизации позволяет контролировать состав альбумина на степень чистоты и наличие посторонних компонент. Если альбумин не является достаточно чистым, то существенно изменяется картина кристаллизации. Появляется большое количество различных структурных элементов. Альбумин, который продается в аптеках, не является чистым альбумином, а является физиологическим раствором. В нем много различных компонент, в том числе соль NaCl

Необходимо отметить, что раствор альбумина для инфузий 10%, который продается в аптеках, не может являться тестовым раствором альбумина. Дело в том, что в растворе для инфузий кроме альбумина содержится хлорид натрия (соль). Состав раствора аналогичен сыворотке. Таким образом, данный раствор является тестовым раствором соли в альбумине.

Для того чтобы понимать процессы, происходящие в сыворотке, необходимо выяснить процессы, происходящие в растворе чистого альбумина. При кристаллизации раствора чистого альбумина структура капли сохраняется. По краям прозрачная область альбумина.

В центре находится область воздуха. Граница воздух-альбумин состоит только из простых ветвей. Отсутствуют липидные пузыри.

В поляризованном свете практически отсутствуют светящиеся объекты. В граничной области, в области растрескивания альбумина, видно слабое свечение напряженных областей.

В области альбумина имеются острова. Интересна структура островов. Отсутствует темный осадок на границе островов (нет липидов). В островах имеются дендриты альбумина.

## Кристаллизация бинарных растворов альбумина с другими веществами.

### 1-раствор альбумина с добавлением соли NaCl.



Рис. 5-3-13. Раствор альбумина с добавлением соли NaCl. Поле зрения 1,5 мм.

---

### 2-раствор альбумина с добавлением креатинина.



Рис. 5-3-14. Кристаллы из раствора альбумина с добавлением креатинина. Поле зрения 3,5 мм.

---

### 3-раствор альбумина с добавлением глюкозы.

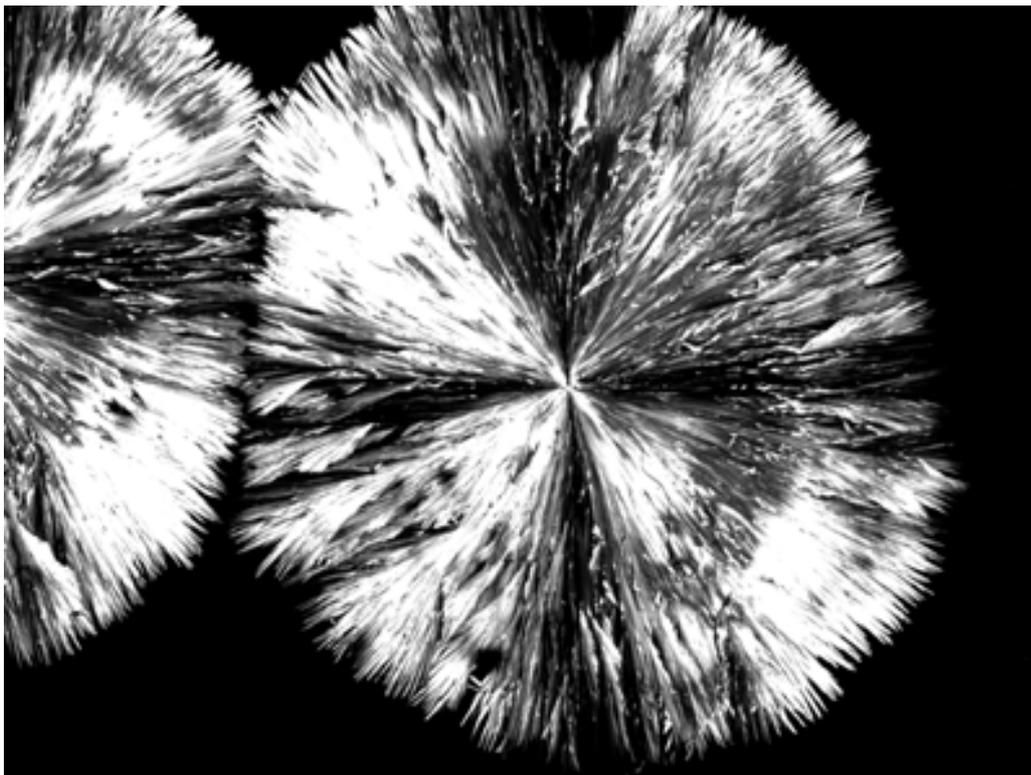


Рис. 5-3-15. Раствор альбумина с добавлением глюкозы. Поле зрения 0,7 мм.

---

#### **Яичный белок.**

Белок яйца содержит 87% воды, 12% белков.

Открытая капля. При кристаллизации яичного белка формируются структуры, аналогичные кристаллизации сыворотки. Белковый валик явно не выражен. Растрескивание капли на ячейки. Много радиальных трещин. В ячейках растрескивание кольцевыми трещинами. На дне ячеек выпадение прозрачного слоя осадка, с образованием в центре прозрачного ядра. Иногда выпадение осадка в виде прозрачных кристаллов. Интерференционные кольца в ячейках. На поверхности высушенной капли-одиночные кристаллы в виде розеток. В центральной зоне особенно много кристаллов на поверхности капли.

Закрытая капля. В закрытой капле немного малых гладких сферолитов, большие дендриты, прямолинейные дендриты соли. Образование воздушных пузырьков с осадком агрегатов по краям. В некоторых пузырьках длинные образования в виде волокон. Все поле пересекают тонкие длинные трещины.

---

#### **Гемоглобин.**

Гемоглобин появляется в сыворотке в результате распада эритроцитов.

Гемоглобины разных видов позвоночных значительно отличаются по способности к кристаллизации. В наших опытах почти сразу же после гемолиза выпадали кристаллы гемоглобина морской свинки, белой крысы и несколько медленнее-собаки. Гемоглобины человека, коровы, овцы, козы, белой мыши, кролика, курицы и степной черепахи остаются в растворе и не переходят в кристаллическую форму. Однако и в этих случаях легко доказать присутствие гемоглобина в содержимом кишечника, осадив его добавлением подкисленного этилового спирта. Кристаллы представляют смесь окиси гемоглобина и его окисленной формы-метгемоглобина. Несмотря на незначительные химические различия, они могут заметно отличаться по форме. Кроме основной массы тетраэдрических кристаллов гемоглобина, встречаются и одиночные призматические кристаллы метгемоглобина.

## 5.4 Липиды. Липопротеины (Lipoprotein).

На кафедре внутренних болезней УГМА совместно с лабораторией биофизики Уральского политехнического института (проф. Р. И. Минц) разработан лабораторный тест кристаллогенных свойств липидной фракции сыворотки крови при взаимодействии ее с лецитиновой матрицей (авторское свидетельство N 1723527 от 09.04.90.). Установлены достоверные различия в частоте образования изотропной структуры и веерных кристаллов у больных атеросклерозом и практически здоровых лиц без каких либо клинических проявлений его. Выявлены также особенности в частоте образования различных типов кристаллизационного теста у практически здоровых лиц, с отягощенным и неотягощенным по ИБС семейным анамнезом. Установлена возможность влияния квантовой гемотерапии, гемосорбции и реополиглукина на показатели кристаллогенных свойств липидной фракции сыворотки крови (В.С. Веселова, канд. дисс. 1993 г.).

В условиях проведения *in vitro* моделирования процессов кристаллизации липидов, происходящих *in vivo*, при добавлении в лецитиновую матрицу чистого холестерина и его эфиров обосновано значение свободного и эстерифицированного холестерина в возникновении разных типов кристаллизации липидной фракции сыворотки крови у больных ИБС и практически здоровых мужчин. Определены дополнительные критерии оценки выраженности кристаллизационного теста, способствующие дифференцированию на надмолекулярном уровне нормы от патологии и интерпретации степени тяжести нарушенного липидного метаболизма (Т. В. Зубарева, канд. дисс. 1995г.).

Впервые у больных атеросклерозом было проведено комплексное исследование белково-липидных соотношений липо-протеидов плазмы крови и кристаллизационных показателей в препаратах ЛПВП (Н. Н. Бабич, канд. дисс. 1986г.).

---

### Растворение липидов в воде.

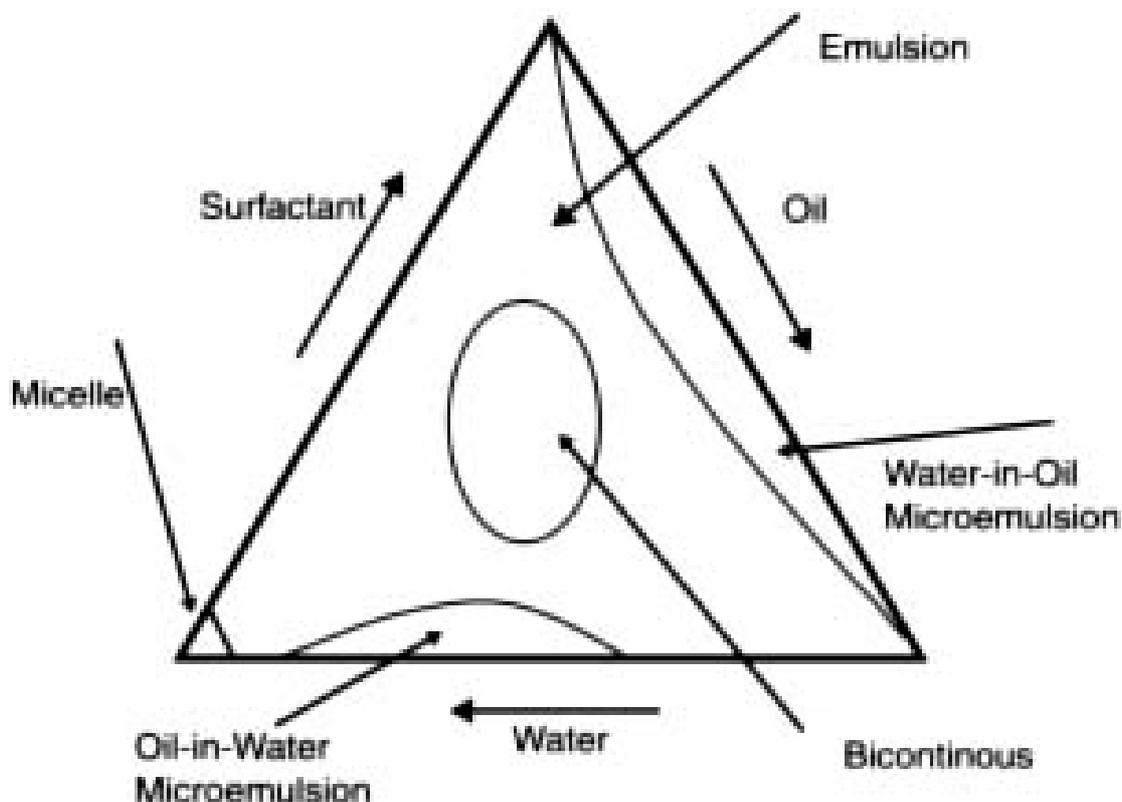


Рис. 5-4-1. Фазовая диаграмма раствора масла в воде

---

## Белок + Липиды.

Отличительная особенность липидных агрегатов-они обладают оптической анизотропией и видны в виде ярких объектов в поляризованном свете. Пример белок-липидных агрегатов это агрегаты, выпадающие на дно по краям формирующейся ячейки. В поляризованном свете агрегаты липидов светятся.

При дегидратации сыворотки крови, в которой много хиломикрон (так называемая хилезная кровь, которая бывает сразу после еды), то на внешнем крае выпадает очень густой темно-коричневый осадок.

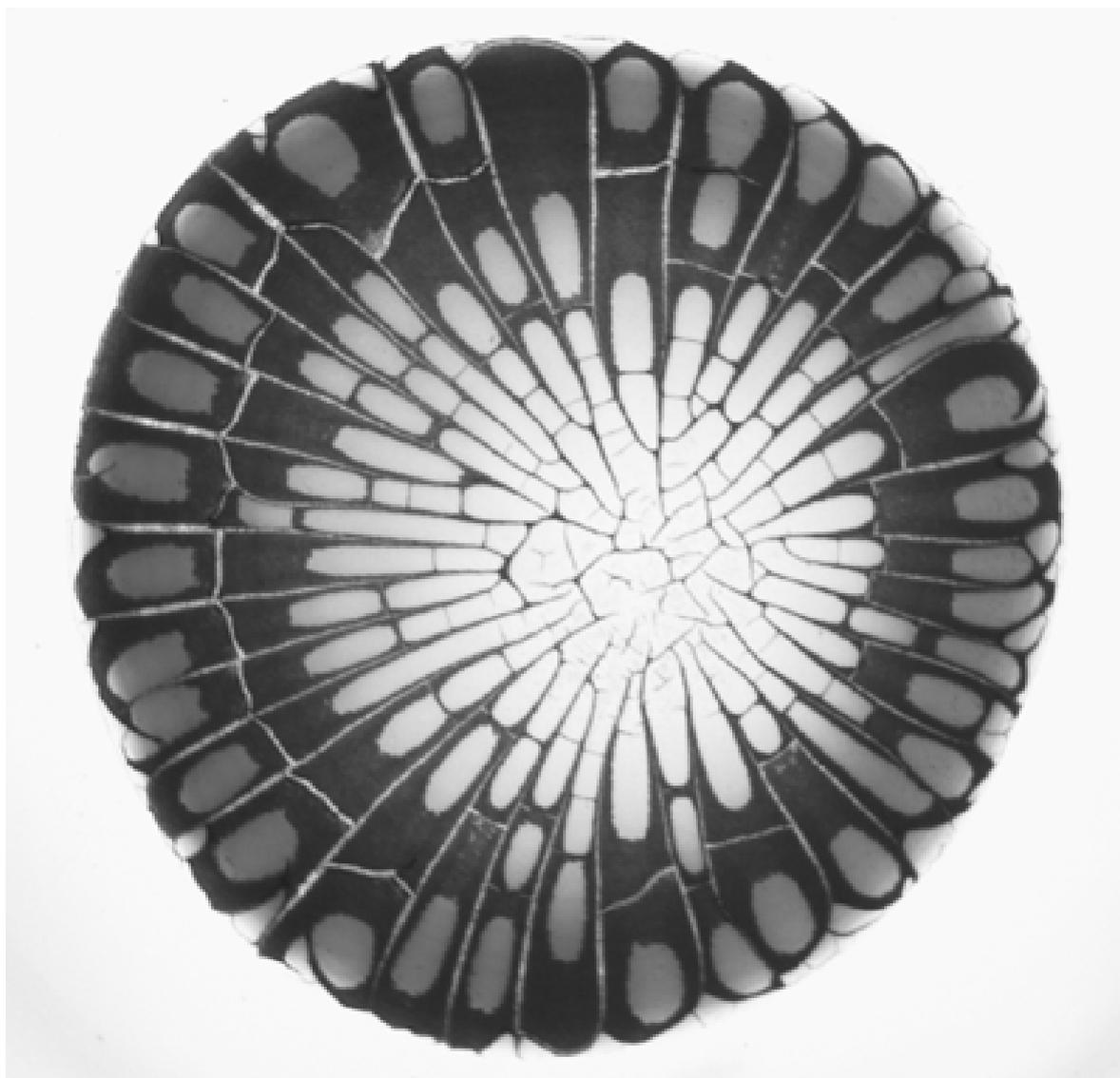


Рис. 5-4-2. Капля хилезной крови, в которой много хиломикрон (липидов). Поле зрения 8 мм.

### **Транспортная функция белков плазмы крови.**

Соединяясь с рядом веществ (холестерин, билирубин и др.), а также с лекарственными средствами (пенициллин, салицилаты и др.), они переносят их к тканям.

**Взаимодействие белков с лигандами.** Основным свойством белка, обеспечивающим его функцию, является избирательное взаимодействие с определенным веществом-лигандом. Лигандами могут быть вещества разной природы, как низкомолекулярные соединения, так и макромолекулы, в том числе и белки. На белковых молекулах есть участки, к которым присоединяется лиганд-центры связывания или активные центры. Центры связывания формируются из аминокислотных остатков, сближенных в результате формирования вторичной и третичной структуры. Связи между белком и лигандом могут быть нековалентными и

ковалентными. Высокая специфичность взаимодействия («узнавания») белка и лиганда обеспечивается комплементарностью структуры центра связывания пространственной структуре лиганда. Под комплементарностью понимают химическое и пространственное соответствие активного центра белка и лиганда. Взаимодействие между белком Р и лигандом L описывается уравнением: белок + лиганд = белково-лигандный комплекс.

---

**Белок + Билирубин.** Неконъюгированный (несвязанный, свободный) билирубин гидрофобен, поэтому в плазме крови содержится в комплексе с альбумином, и в сыворотке крови билирубин переносится альбумином. Одна молекула альбумина может одновременно связать 25-50 молекул билирубина. Около 96% билирубина представлено неполярным нерастворимым непрямым билирубином, образующим комплексы с альбумином. Оставшиеся 4% билирубина связываются с различными полярными молекулами, в основном с глюконовой кислотой. При этом образуется прямой билирубин, который растворим в воде, фильтруется почками и выделяется с мочой.

---

**Белок + Мочевая кислота.** В крови мочевая кислота содержится в виде соли натрия (моноурата натрия). В физиологических условиях 25% уратов плазмы крови связано с белком, а остальные находятся в виде свободного моноурата натрия.

В результате образования с белками плазмы недиализируемых комплексов поддерживается уровень катионов в крови. Например, 40-50% кальция сыворотки связано с белками, значительная часть железа, магния, меди и других элементов также связана с белками сыворотки.

Таблица 5-1. Состояние веществ в сыворотке крови.

Вещество	Свободное	Связанное с белками
Билирубин	4%	96%
Ураты	75%	25%

---

### **Трансферрин.**

Трансферрины-это белки плазмы крови, которые осуществляют транспорт ионов железа. Трансферрины представляют собой гликозилированные белки, которые прочно, но обратимо связывают ионы железа. Трансферрины имеют молекулярную массу около 80 кДа и имеют два сайта связывания Fe<sup>3+</sup>.

---

## 5.5 Углеводы

При добавлении глюкозы к сыворотке резко замедляется процесс испарения воды. Капля долго не затвердевает. Трещины образуются очень медленно.

Углеводами называют большую группу веществ:

Класс-углеводы (сахариды)-сахароза, крахмал.

Подкласс-моносахариды-глюкоза, фруктоза.

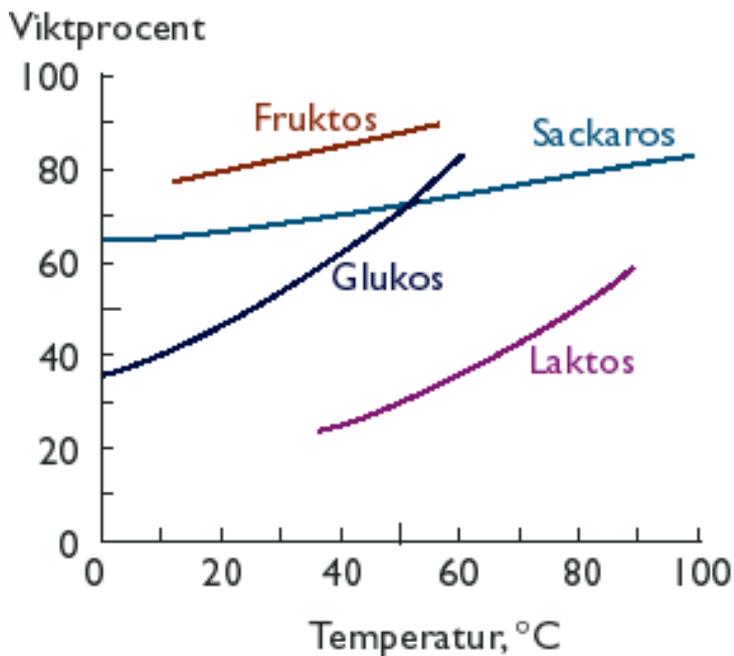


Рис. 5-5-1. Растворимость различных веществ.

### 5.5.1 Сахароза (sucrose, sugar)

Сахароза (сахар, sucrose)-C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>-углевод.

Эвтектическая точка чистого раствора сахарозы-8,5 градусов, а эвтектическая концентрация-51,4%.

Таблица 5-1. Растворимость сахарозы в воде от температуры.

Темпер	0	10	20	30	40	50	60	80	100
Вода %	64,18	65,58	67,09	68,70	70,42	72,25	74,18	78,36	82,97
Сахароза %	35,82	34,42	32,91	31,30	29,58	27,75	25,82	21,64	17,03
Плот	1,321	1,325	1,329	11,334	1,339	1,344	1,350		

Таблица 5-2. Растворимость сахара в воде.

температура	Вода %	Сахар %	Сахар/вода
-15	63,56	36,44	1,74
-10	63,80	36,20	1,76
-5	64,09	35,91	1,78
0	64,45	35,55	1,81
5	64,90	35,10	1,85
10	65,43	34,57	1,89
15	66,04	33,96	1,94
20	66,72	33,28	2,00

25	67,47	32,53	2,07
30	68,29	31,71	2,15
35	69,17	30,83	2,14
40	70,10	29,90	2,35
45	71,09	28,91	2,46
50	72,12	27,88	2,59
55	73,18	26,82	2,73
60	74,26	25,74	2,89
65	75,37	24,63	3,06
70	76,48	23,52	3,25
75	77,59	22,41	3,46
80	78,68	21,32	3,69
85	79,74	20,26	3,94
90	80,77	19,23	4,20
95	81,74	18,26	4,48
100	82,65	17,35	4,76
105	83,89	16,11	5,21
110	84,89	15,11	5,62
115	85,91	14,09	6,10
120	86,96	13,04	6,67
125	88,04	11,96	7,36
130	89,15	10,85	8,27
135	90,29	9,71	9,30
140	91,46	8,54	10,71
145	92,66	7,34	12,62

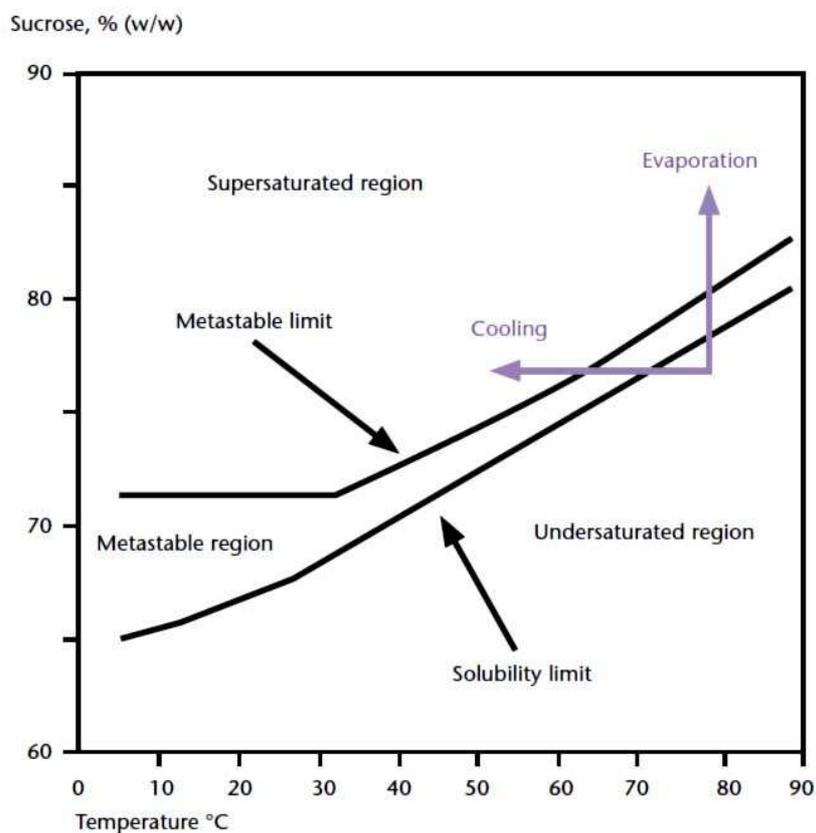


Рис. 5-5-2. Зависимость растворимости сахара в воде от температуры.

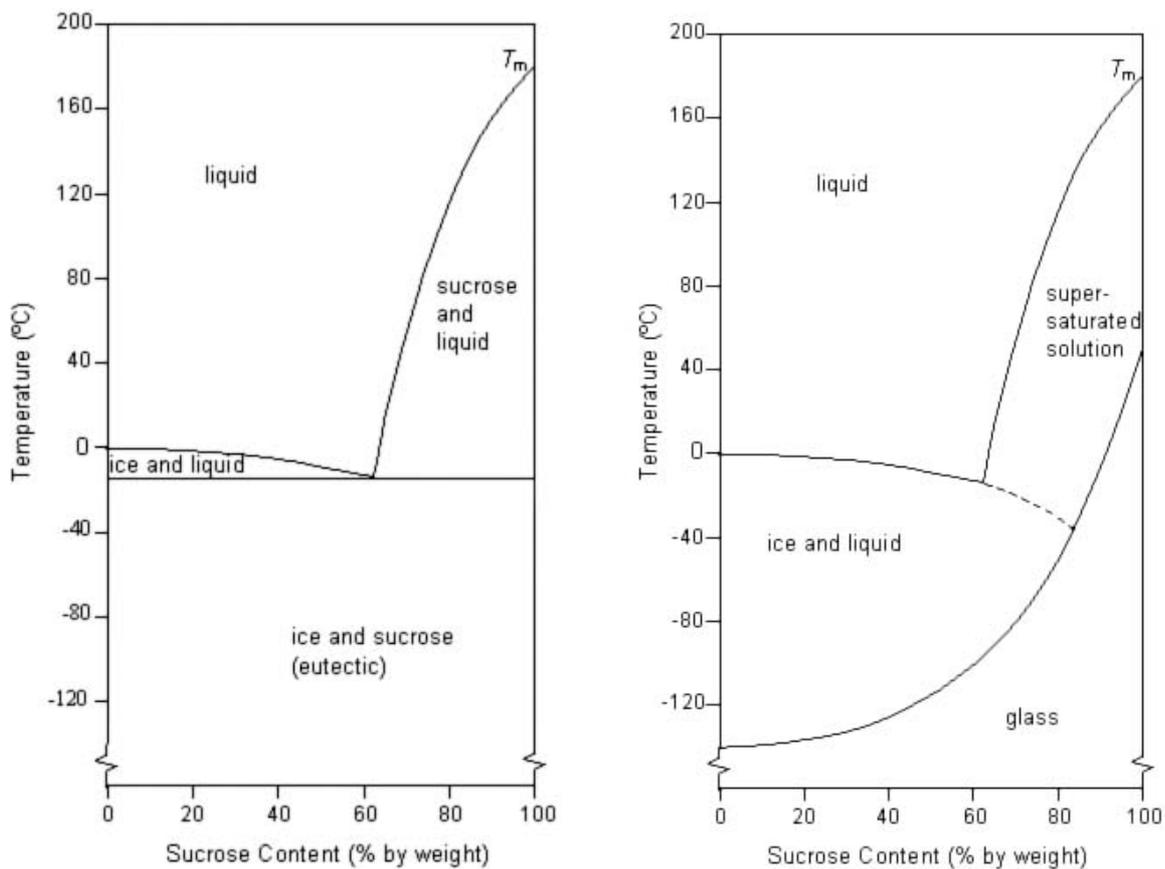


Рис. 5-5-3. Теоретическая и реальная фазовая диаграмма кристаллизации раствора сахарозы в воде.

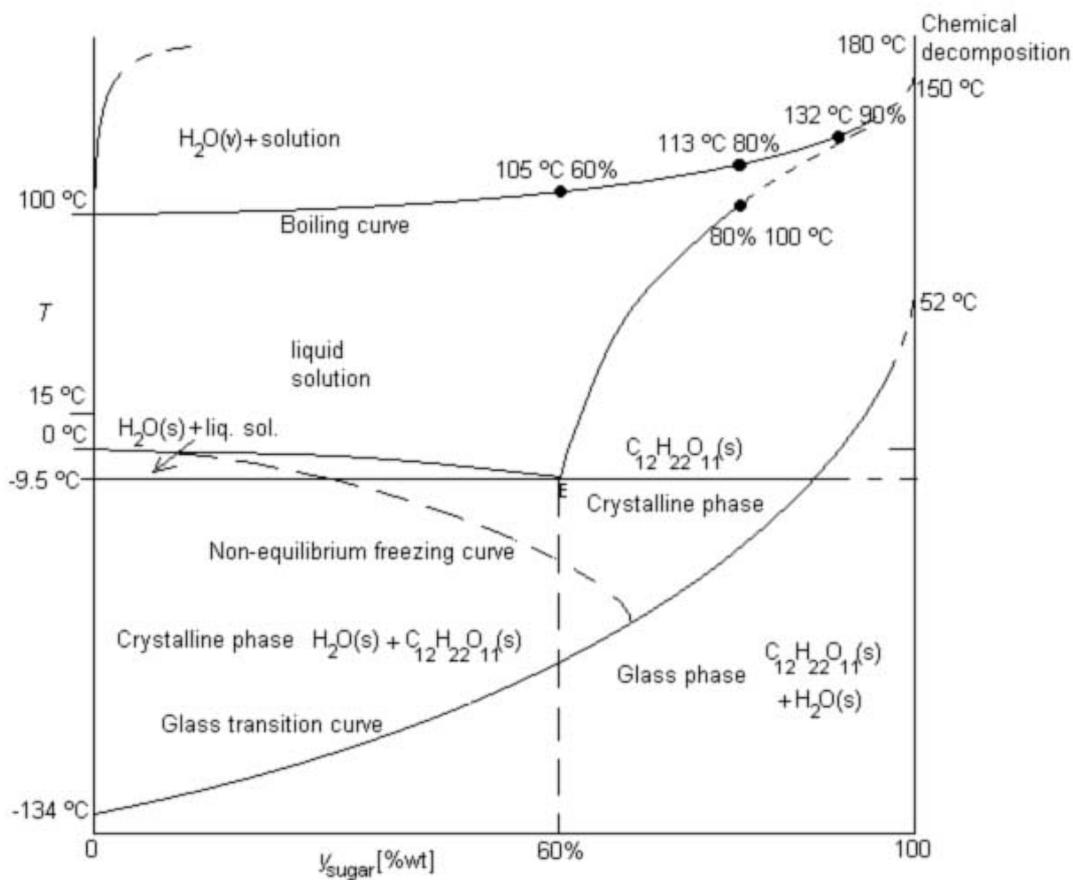


Рис. 5-5-4. Фазовая диаграмма растворимости сахара при давлении 100 кПа.

Температура эвтектической точки для сахарозы равна-9,5 градусов. При реальном замораживании теоретическая диаграмма (равновесная) не реализуется. Образование зародышей кристаллов сахарозы не происходит из-за сложности молекулы сахарозы и большой вязкости раствора. Не происходит образования правильных кристаллов. Происходит стеклование раствора.

Растворимость сахара зависит от наличия в растворе других компонент. Различные вещества по разному влияют на растворимость сахара.

- положительные патокобразователи-вещества, которые увеличивают растворимость сахара,
- отрицательные патокобразователи-вещества, которые уменьшают растворимость сахара,
- безразличные патокобразователи-вещества, которые не влияют на растворимость сахара.

Молекула сахарозы (пищевого сахара) состоит из двух простых сахаридов: глюкозы и фруктозы. В организме сахароза расщепляется на глюкозу и фруктозу. Поэтому по своему действию сахароза эквивалентна смеси 50 % глюкозы и 50 % фруктозы.

Кристаллы сахарозы имеют моноклиническую систему. Соотношение размеров кристаллов по осям а:в:с: составляет 1,285:1:1,0895.

При наличии в растворе глюкозы сахароза кристаллизуется в виде тонких пластинок. При наличии раффинозы образуются иглообразные кристаллы. Наличие декстрана замедляет рост кристаллов по осям а и в. Поэтому при наличии декстрана в растворе образуются кристаллы вытянутые по оси с.

---

### 5.5.2 Фруктоза (fructose)glucose.

Фруктоза (плодовый сахар)- $C_6H_{12}O_6$ , гидрат- $(C_6H_{12}O_6)_2 \cdot nH_2O$ .-моносахарид.

Плотность-1,695 г/см<sup>3</sup>,

Молярная масса-180,16 г/моль

Температура плавления-103 градуса,

Температура кипения-440 градусов.

Показатель преломления-1,617.

Из водных растворов D-фруктоза кристаллизуется в пиранозной форме (D-фруктопираноза)-бесцветных кристаллов, хорошо растворимых в воде, при низких температурах-в виде моно-и полугидратов, выше 21,4 °C-в безводной форме.

---

### 5.5.3 Глюкоза (glucose).

Глюкоза  $C_6H_{12}O_6$ , гидрат глюкозы- $C_6H_{12}O_6 \cdot nH_2O$ -моносахарид.

Плотность-1,54 г/см<sup>3</sup>,

Молярная масса-180,16 г/моль

Температура плавления: α-Д-глюкоза-146 градусов, β-Д-глюкоза-150 градусов.

При температуре выше 50 градусов выкристаллизовывается только глюкоза без кристаллизационной воды.

Поваренная соль повышает растворимость глюкозы.

Растворимость глюкозы в воде достаточно высокая и резко растет с повышением температуры.

Таблица 5-3. Зависимость растворимости глюкозы от температуры:

Температура Градусы	20	25	30	35	40	50	60	70
Растворимость	916	1035	1204	1382	1621	2437	2940	3590

г/л								
Вязкость, спз	18,3	18,5	18,7	19	22,45	50,9	75	98

Таблица 5-4. Растворимость глюкозы в воде:

Глюкоза %	Вода %	Температура
6,83	93,17	-0,772
16,65	83,35	-2,116
17,59	82,41	-2,305
31,75	68,25	-2,-5,3
33,02	66,98	-5,605
35,00	65,00	0
35,20	64,80	0,5
41,60	58,40	10
44,96	55,04	15
47,70	52,30	20
49,37	50,63	22,98
52,99	47,01	28,07
54,64	45,36	30
58,02	41,98	35
61,80	38,20	40
65,71	34,29	45
70,90	29,01	50
73,08	26,92	55,22
74,70	25,30	60
76,36	23,64	64,75
78,00	22,00	70
81,30	18,70	80
84,60	15,40	90



Рис. 5-5-5. Кристаллы гидратной и ангидридной глюкозы.

Из насыщенных и пересыщенных растворов в температурном интервале 35-41 градусов глюкоза кристаллизуется в виде моногидрата- $C_6H_{12}O_6 \cdot nH_2O$ . Кристаллы гидратной глюкозы (с одной молекулой кристаллизационной воды) относятся к моноклинической системе, и представляют собой гемиморфные пластинки. Соотношение между осями  $a:b:c = 1,735:1,0:1,908$ . Угол между наклонными осями равен 97,59 градусов. Мелкие кристаллы обычно бывают пятиугольными, более крупные как правило гексагональные. Плотность гидратной целлюлозы-1,5714, молекулярная масса 198, точка плавления между 86-90 градусов.

При температурах 50-90 градусов глюкоза кристаллизуется ангидридная глюкоза  $C_6H_{12}O_6$ . Кристаллы ангидридной целлюлозы относятся к ромбической системе, и представляют собой удлиненные призмы с концевыми гемигедральными поверхностями. Соотношение между осями  $a:b:c = 0,704:1,0:0,335$ . У двойников призмы срастаются между собой под углом 60 градусов. Ангидридная целлюлоза имеет плотность 1,5384, молекулярную массу 189, точку плавления 146-147 градусов.

### 5.5.4 Глюкоза + фруктоза-Кристаллизация меда.

Состав меда:

Вода-13-20%

Фруктоза-38%

Глюкоза-31%

Сахароза-1%

Другие сахара 9% (мальтоза, мелицитоза,...)

Зола-0,17%

Прочее-3,38%.

Белки-0,3-0,4%.

Таблица 5-5. Плотность меда в зависимости от содержания воды.

Масса меда, кг	Содержание воды в меде, %	Масса меда, кг	Содержание воды в меде, %
1,433	16	1,402	22
1,436	17	1,395	23
1,429	18	1,388	24
1,422	19	1,381	25
1,416	20	1,381	25
1,409	21		

Таблица 5-6. Показатель преломления меда в зависимости от содержания воды при 20 градусах.

Коэффициент рефракции	Содержание воды	Коэффициент рефракции	Содержание воды	Коэффициент рефракции	Содержание воды
1,5044	13,0	1,4935	17,2	1,4830	21,4
1,5038	13,2	1,4930	17,4	1,4825	21,6
1,5033	13,4	1,4925	17,6	1,4820	21,8
1,5028	13,6	1,4920	17,8	1,4815	22,0
1,5023	13,8	1,4915	18,0	1,4810	22,2
1,5018	14,0	1,4910	18,2	1,4805	22,4
1,5012	14,2	1,4905	18,4	1,4800	22,6
1,5007	14,4	1,4900	18,6	1,4795	22,8
1,5002	14,6	1,4895	18,8	1,4790	23,0
1,4997	14,8	1,4890	19,0	1,4785	23,2
1,4992	15,0	1,4885	19,2	1,4780	23,4
1,4987	15,2	1,4880	19,4	1,4775	23,6
1,4982	15,4	1,4875	19,6	1,4770	23,8
1,4976	15,6	1,4870	19,8	1,4765	24,0
1,4971	15,8	1,4865	20,0	1,4760	24,2
1,4966	16,0	1,4860	20,2	1,4755	24,4
1,4961	16,2	1,4855	20,4	1,4750	24,6
1,4956	16,4	1,4850	20,6	1,4745	24,8
1,4950	16,6	1,4845	20,8	1,4740	25,0
1,4946	16,8	1,4840	21,0		
1,4940	17,0	1,4835	21,2		

Удельный вес меда колеблется между 1,420-1,440. Один литр меда весит 1,420 кг. При температуре 36 градусов мед замерзает и его объем уменьшается на 10%. При нагревании объем расширяется, причем при температуре 23°C объем его увеличивается на 5%.

Основным условием кристаллизации меда является перенасыщенность раствора. Он не стабилен и постепенно переходит в стабильное, насыщенное состояние за счет кристаллизации избыточного сахара, особенно глюкозы.

Сроки кристаллизации меда зависят от различных факторов:

- содержания воды (степень насыщения);
- соотношения глюкозы и фруктозы;
- содержания декстрина, вещества из сока растений, способствующего кристаллизации. Чем больше фруктозы и меньше декстрина, тем медленнее происходит кристаллизация;
- температуры хранения меда (для кристаллизации оптимальная температура-10-18oC).

Мед состоит в основном из углеводов (более 96% сухого вещества, главным образом моносахара и олигосахара). Количество белков в меду незначительно-до 3,30% от общей массы. Основным условием кристаллизации меда является перенасыщенность раствора. Он не стабилен и постепенно переходит в стабильное, насыщенное состояние за счет кристаллизации избыточного сахара, особенно глюкозы.

Фруктоза кристаллизуется значительно хуже, чем глюкоза.

Соотношение фруктозы и глюкозы является одним из параметров, позволяющих заранее оценить интенсивность кристаллизации меда. Меды с высоким содержанием фруктозы кристаллизуются очень медленно, а кристаллизовавшись, склонны к размягчению и расслаиванию. Кристаллы глюкозы при этом опускаются вниз, а сверху собирается темная, богатая фруктозой жидкость. На ход кристаллизации меда оказывает значительное влияние не только соотношение фруктозы к глюкозе, но и соотношение «чистой» глюкозы к воде. Если это соотношение больше чем 2:1, то, безусловно, следует рассчитывать на кристаллизацию. При соотношении меньше 1,7 мед с большой долей вероятности останется жидким. Меды с содержанием воды от 15 до 18% проявляют выраженную тенденцию к кристаллизации, в то время как меды с содержанием воды выше 18% кристаллизуются менее интенсивно вследствие понижения концентрации сахара. Менее интенсивно кристаллизуются также меды с пониженным содержанием воды, которые остаются жидкими дольше в результате своей высокой вязкости.

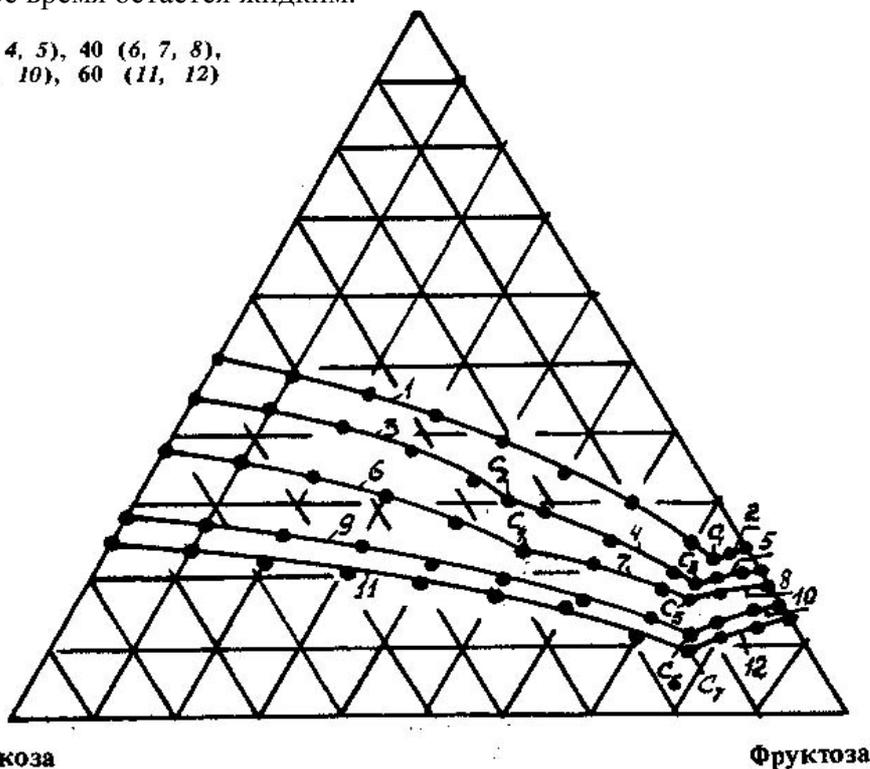
На кристаллизацию меда большое влияние оказывает также температура. Низкая температура хранения замедляет процесс кристаллизации, так как за счет повышенной вязкости меда снижается скорость молекулярной диффузии. При повышенной температуре мед кристаллизуется с образованием крупных кристаллов. Если мед хранить при температуре ниже-45 °С, то он затвердевает не замерзая. Причиной тому является высокая концентрация сахара, значительно снижающая точку замерзания. Кристаллизация тоже прекращается, поскольку в результате ограниченного движения молекул прекращается образование зародышевых кристаллов. Меды быстрее всего кристаллизуются при постоянной температуре 14 °С. При температуре 41°C происходит исчезновение кристаллов.

Оптимальная температура для процесса кристаллизации составляет 10-15 градусов. Если она ниже 10 градусов, то повышается вязкость меда, если выше, кристаллы глюкозы начинают частично растворяться, мед становится более жидким.

При нагревании сахаров выше температуры их плавления происходит процесс карамелизации. Фруктоза, входящая в состав меда, имеет температуру плавления 95°C. Когда мед нагревают до температуры 107-115 градусов, фруктоза разлагается с выделением воды и образованием карамеланов. В результате мед становится темным и приобретает неприятный запах и вкус. (При кипячении сахарного сиропа карамелизация не происходит, так как температура плавления тростникового сахара равна 160 градусов).

При содержании в меде воды 16-20% кристаллизация идет быстро, более 21%-мед долгое время остается жидким.

30 (3, 4, 5), 40 (6, 7, 8),  
50 (9, 10), 60 (11, 12)



**Глюкоза** **Фруктоза**  
Рис. 5-5-6. Диаграмма растворимости трехкомпонентной системы глюкоза-фруктоза-вода при различных температурах: 20, 30, 40, 50, 60 градусов.  
На кривой 11 раствор насыщен глюкозой.  
На кривой 12 раствор насыщен фруктозой.  
В точке C1 (эвтектика) раствор насыщен глюкозой и фруктозой.  
При температурах 30-50 градусов растворимость фруктозы в 3 раза выше растворимости глюкозы.

Мельниченко А.Н. Капралова О.В.

Видовая специфичность физической структуры пчелиного яда. Материалы конгресса по пчеловодству. Мюнхен. 1969.

В работе использован микрокристаллический метод определения видовой специфичности пчелиного яда при переходе раствора от жидкой фазы к твердой. Наблюдаемая картина является видоспецифичной для различных групп ядовитых животных.

2002-Нижний Новгород-НСХА

Белова Лариса Михайловна

Морфологический анализ биологически активных продуктов пчелиной семьи. Диссертация кандидата биологических наук. Нижний Новгород. 2002. 177 с.

Проведен кристаллооптический анализ различных продуктов: пчелиного яда, прополиса, пыльцы (обножки), перги, меда и маточного молочка. Каждый продукт тестировался в двух вариантах: разбавление продукта, как такового, и с прибавлением к исследуемому субстрату 10%-ного раствора альбумина в объемном соотношении 4:1.

Орлов Б.Н. Асафова Л.М. Белова Л.М. Обухов А.А. Потехина Ю.П. Щербатюк Т.Г.

Способ тестирования биологической активности продуктов пчеловодства. Патент 2265369. 2005.

Способ заключается в исследовании картины высохшей капли водного раствора исследуемого образца, подготовленного с добавлением 10% раствора альбумина в соотношении 4:1 под микроскопом.

## Кристаллизация меда.

Мельниченко А.Н. Капралова О.В.

Видовая специфичность физической структуры пчелиного яда. Материалы конгресса по пчеловодству. Мюнхен. 1969.

В работе использован микрокристаллический метод определения видовой специфичности пчелиного яда при переходе раствора от жидкой фазы к твердой. Наблюдаемая картина является видоспецифичной для различных групп ядовитых животных.

2002-Нижний Новгород-НСХА

Белова Лариса Михайловна

Морфологический анализ биологически активных продуктов пчелиной семьи. Диссертация кандидата биологических наук. Нижний Новгород. 2002. 177 с.

Проведен кристаллооптический анализ различных продуктов: пчелиного яда, прополиса, пыльцы (обножки), перги, меда и маточного молочка. Каждый продукт тестировался в двух вариантах: разбавление продукта, как такового, и с прибавлением к исследуемому субстрату 10%-ного раствора альбумина в объемном соотношении 4:1.

Орлов Б.Н. Асафова Л.М. Белова Л.М. Обухов А.А. Потехина Ю.П. Щербатюк Т.Г.

Способ тестирования биологической активности продуктов пчеловодства. Патент 2265369. 2005.

Способ заключается в исследовании картины высохшей капли водного раствора исследуемого образца, подготовленного с добавлением 10% раствора альбумина в соотношении 4:1 под микроскопом.

2012-Франция-Oenocrystal-Puy L'Eveque.

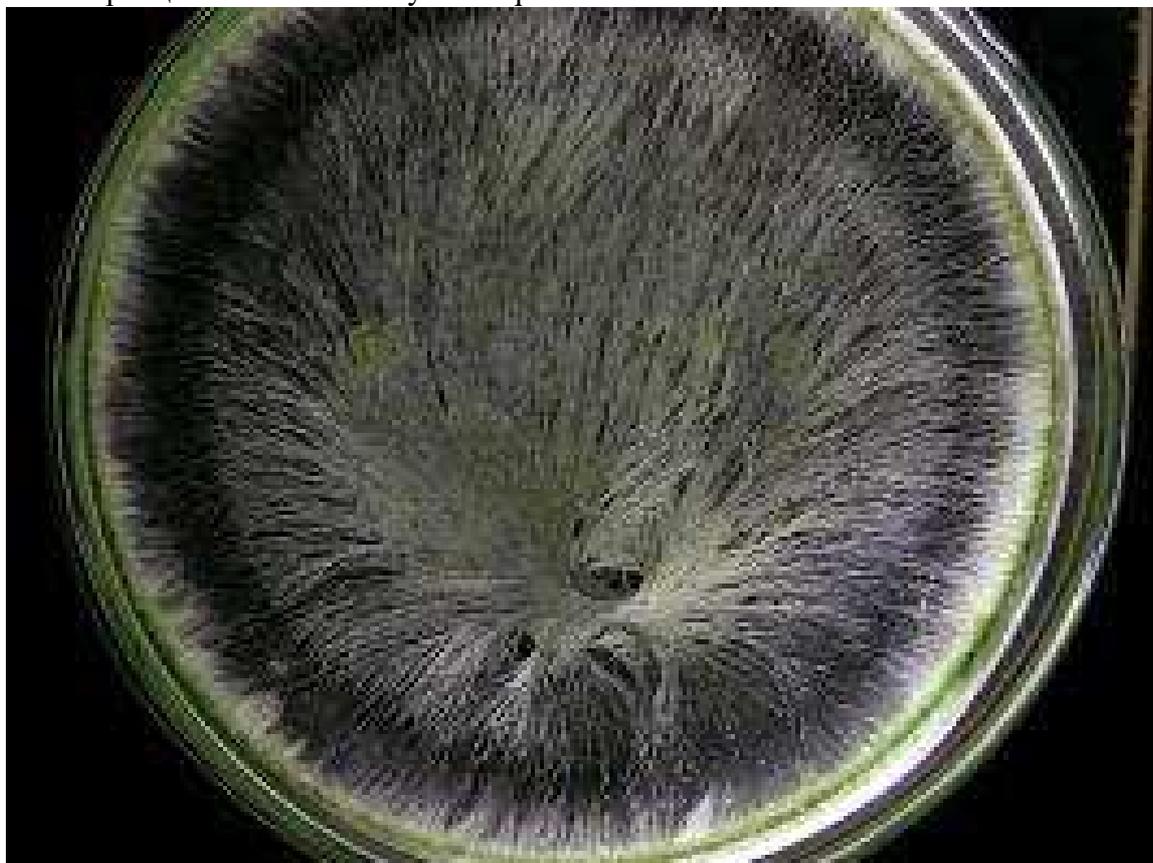


Рис. 5-5-7. Тезиограмма меда.

## **Кристаллизация сахарозы.**

1933-Киров А.А. Вывод общей формулы для скорости кристаллизации сахарозы по экспериментальным данным. Советский сахар. 1933. № 9. с.30-33.

1941-Шефталъ Н.Н. Связь внешней формы кристаллов сахарозы с однородностью и пересыщением. ДАН СССР. Новая серия. 1941. 31. №1. с.33.

1949-Каганов И.Н. Вязкость сахарных растворов. Сахарная промышленность. 1949. №3. с.23.

1953-Садовый И.Е. Зависимость скорости кристаллизации глюкозы от основных физических факторов. ЖПХ. 1953. 26. №9. с.949.

1958-Садовый И.Е. Влияние перемешивания на скорость кристаллизации глюкозы. Известия ВУЗов. Пищевая технология. 1958. №4. с.90.

1958-Жвирблянский Ю.М Кристаллизация сахара. М.: Пищепромиздат. 1958. 112с.

1959-Sisich G. King A.O. Dogliotti L.M. Кристаллизация сахарозы, индуцированная излучением. Science. 1959. 130. 3375. p.567.

1956-Powers H.E. (Lobdon, UK) Growth of sucrose crystals. Nature. 1956. vol.178. 4525. p.139-141.+

1960-Powers H.E. Sucrose Crystals. Nature. 1960. vol.188. p.289-291.+

1962-Powers H.E. Sucrose Crystallization. Nature. 1962. vol.196. 4849. p.58-59.+

1965-Powers H.E. Sucrose Crystallization. Nature. 1965. vol.205. 4973. p.205-206.+

1962-Emmerich W.J. Forth H. Кристаллизация сахарозы из слабо пересыщенных растворов. Zucker. 1962. 15. №24. p.626.

1965-Герасименко А.А. Кристаллизация сахара. Киев. Наукова Думка, 1965. 316с.

1967-Акиндинов И.Н. Уваривание и кристаллизация свеклосахарных utfелей последнего продукта. М.: ЦИИТИпищепром, 1967. 58с.

1976-Акиндинов И.Н., Люсьи Н.А, Колесников Б.Ф. Оптимальный технологический режим кристаллизации увариванием и охлаждением utfелей последнего продукта. М. ЦИИТИпищепром, 1976. 44с.

1974-Даишев М.И., Даишева Л.М., Орлова Н.М. К теории растворов сахарозы // Известия вузов, Пищевая технология. 1974. № 2. с.40-44.

1974-Харин В.М. К теории кристаллизации сахара // Известия вузов, Пищевая технология. 1974. № 2. с.90-94, № 3. с.97-101; 1975 № 2. с.129-131, №4. с.133-136.

1974-Даишев Мидхат Исхакович. Исследования по повышению эффектов очистки и кристаллизации в сахарном производстве. Диссертация доктора технических наук. КТИПП. К., 1974.

1975-Ахумов Е.И. Гидратация сахарозы в растворах. Журнал прикладной химии. 1975. № 2. с.458-460.

1978-Степыгин В.И. Исследование закономерностей роста кристаллов сахарозы с целью создания высокоэффективного оборудования. Диссертация кандидата технических наук. Воронеж, 1978. 23с.

- 1982-Кот Ю.Д. и др. О влиянии вязкости раствора на скорость кристаллизации сахарозы // Сахарная промышленность. 1982. № 8. с.31-32.
- 1987-Кот Ю.Д. Теория кристаллизации сахарозы // Сахарная промышленность. 1987. №12. с.15-17.
- 1989-Сорокин А.И. Научные основы синтеза оптимальных схем и режимов процесса многоступенчатой кристаллизации сахара. Диссертация доктора технических наук. МТИПП. М, 1989. 50с.
- 1989-Мищук Р.Ц., Липец А.А. Гидратация сахарозы в растворе. Пищевая промышленность. Киев. 1989. Вып.5. с.102-105.
- 1994-Мищук Р.Ц. Физико-химическое взаимодействие в системе «сахароза-вода». Сахарная промышленность. 1994. № 2. с.22-25.
- 1992-Бобровник Л.Д., Гулый И.С., Климович В.М. Гидратация и фазовое превращение сахарозы. Сахарная промышленность. 1992. № 6. с.10-12.
- 1995-Полянский К.К., Шестов А.Г. Кристаллизация лактозы: физико-химические основы. Воронеж. ВГУ, 1995. 184с.
- 1996-Бубник З., Кадлец П. Программа для моделирования кристаллизации сахара при охлаждении // Сахарная промышленность. 1996. №3. с.17.
- 2001-Сапронова Л.А. Совершенствование технологии кристаллизации сахара на основе исследования физико-химических свойств сахаро-содержащих растворов. Диссертация доктора технических наук. М. 2001. 51с.
- 2005-Арапов Денис Владимирович. Моделирование и усовершенствование процесса массовой кристаллизации сахара охлаждением утфеля последнего продукта. Диссертация кандидата технических наук. Воронеж, 2005. 226с.
-

## 5.6 Кристаллизация напитков.

1-Компания BevShots совместно с Florida State University создала совместный проект "Как выглядят различные напитки под поляризационным микроскопом". В проекте приняли участие американские фотограф Karen Alpert (Карен Алперт) и Lester Hutt (Лестер Хатт)-основатель и президент фирмы BevShots Micro Art. (<http://www.bevshots-europe.com> ). Они специальным способом высушивал капли алкоголя. Капли напитков наносились на предметное стекло и высушивались в вакуумном пространстве. По сути, готовое изображение-это кристаллизованные углеводы, распавшиеся на сахар и глюкозу.

Затем капли снимали с помощью поляризационного микроскопа со 1000-кратным увеличением. Снимки получены без какого-либо монтажа, красота снимков обеспечена самой природой. Каждый напиток имеет уникальное строение кристаллов. По словам американского химика, водку фотографировать сложнее, чем сладкие фруктовые коктейли, так как она почти не содержит примесей и плохо кристаллизуется.

В 2006 году он начинает свою работу по гранту, предоставленному советом управляющих the State University Research Commercialization Assistance Grant Program в области исследования изображения напитков.

В августе 2009 года Лестер Хатт, основывает компанию BevShots Micro Art. Правда, идея принадлежит учёному-исследователю Майклу Дэвидсону. Ещё в 90-х годах прошлого века Дэвидсон, продавая увеличенные в десятки раз фотографии вина, виски и других напитков хотел материально помочь лаборатории университета Флориды. Узнав о таком проекте, Хатт лично вкладывает деньги в проект Майкла и выкупает лицензию на изображение. Работают учёные вместе и оба предлагают использовать фотографии алкоголя в дизайне офисного и домашнего интерьера. Сегодня деятельность BevShots насчитывает 57 различных изображений алкоголя, начиная с текилы и шампанского с мартини, водкой и тоником, заканчивая большим ассортиментом отечественных и импортных сортов пива и вина.

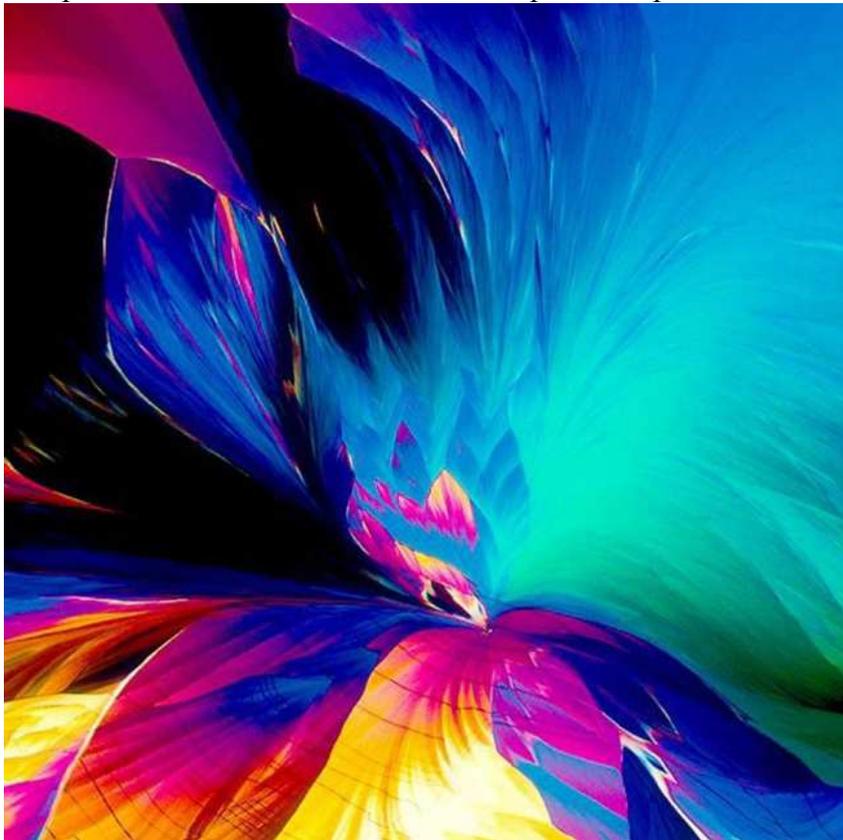


Рис. 5-6-1. Кока-кола. Поляризованный свет.

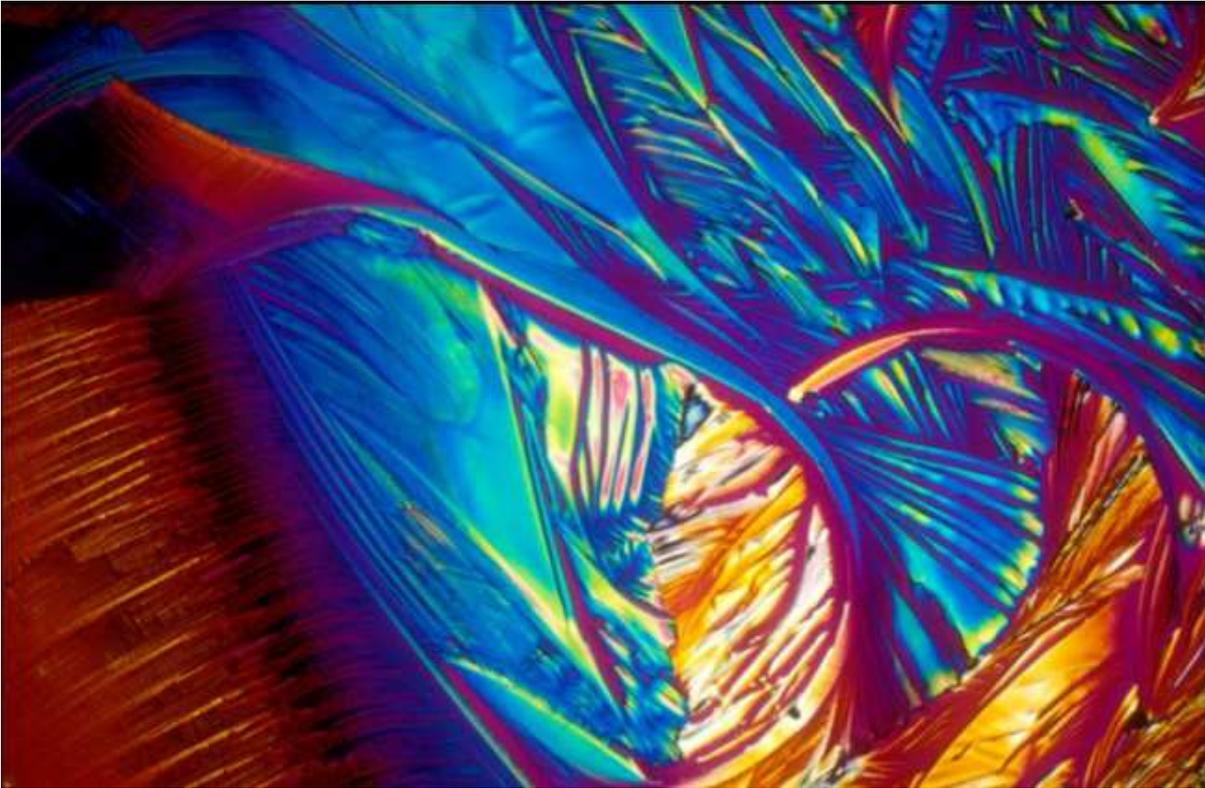


Рис. 5-6-2. Шампанское. Поляризованный свет.

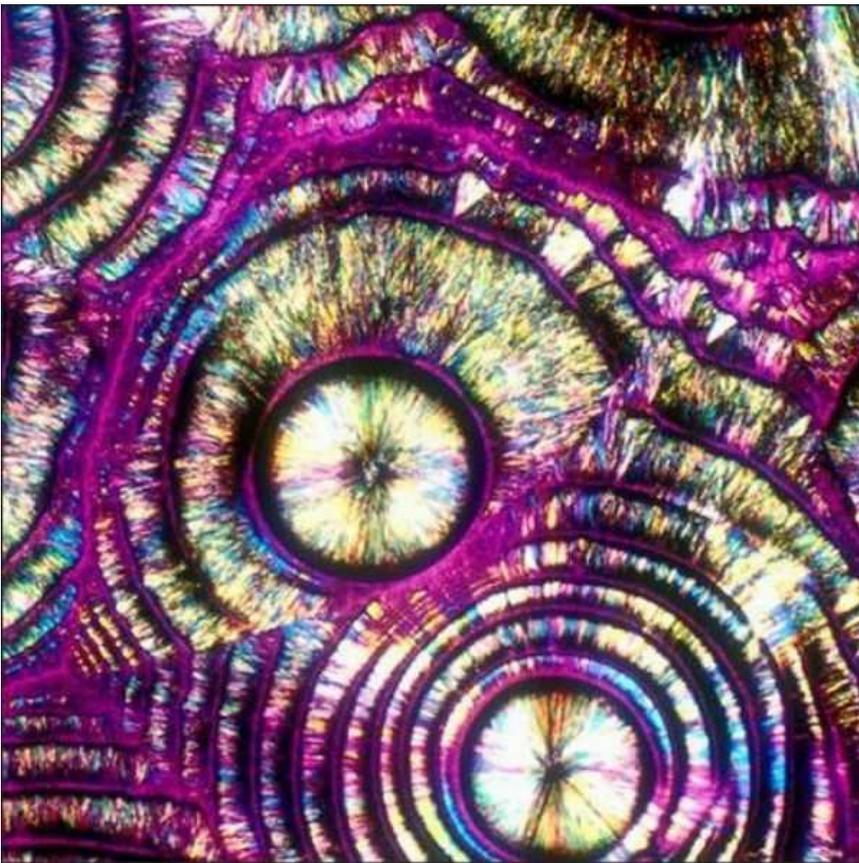


Рис. 5-6-3. Водка и тоник. Поляризованный свет.

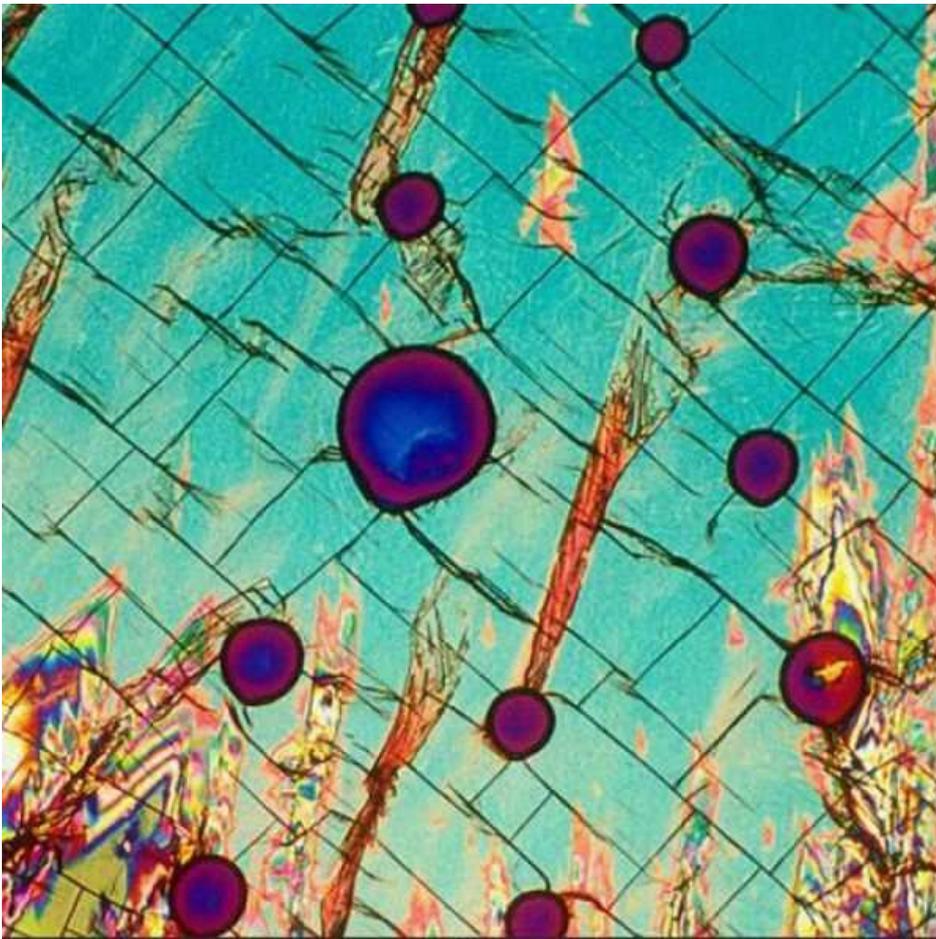


Рис. 5-6-4. Водка. Поляризованный свет.

2-Исследователь Андрей Сиред (Syred) в своей лаборатории в Mid Wales сфотографировал яркие изображения напитков. Под микроскопом кристаллы энергетического напитка показывают живописные смеси кислот глюкозы и аскорбиновой кислоты.

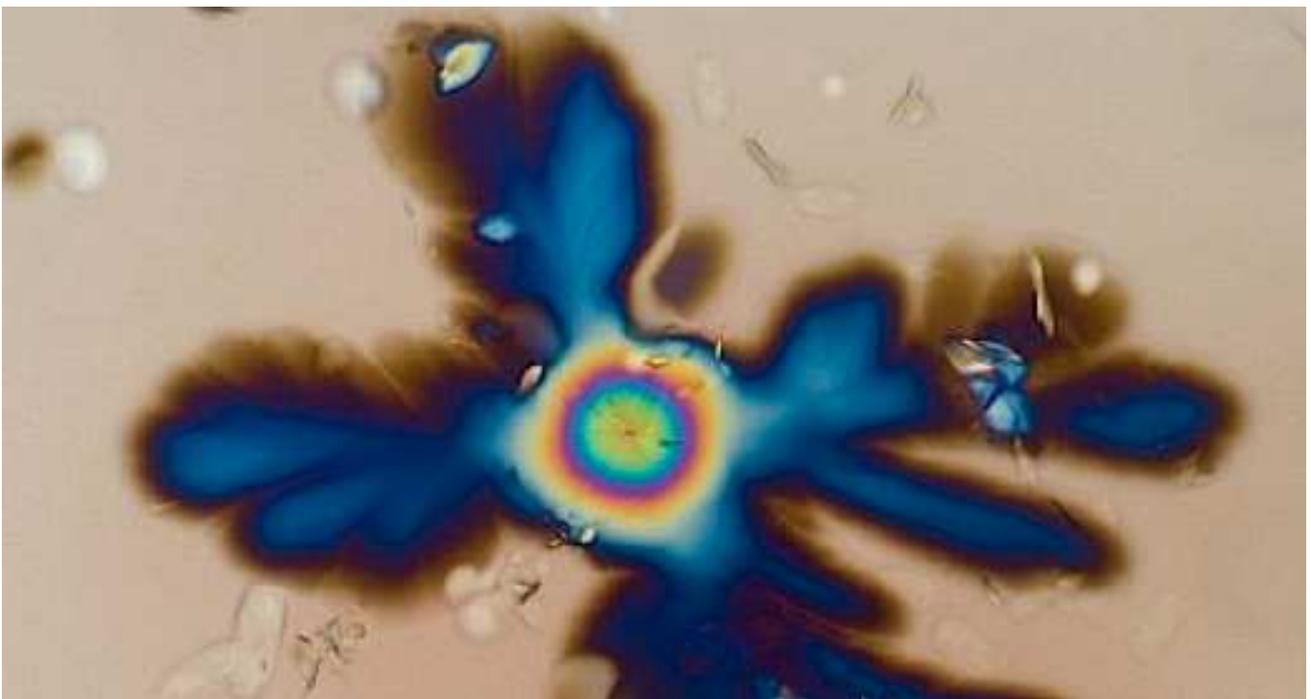


Рис. 5-6-5. Красное вино. Поляризованный свет.

---

## Тезиографический метод контроля качества вина.

### 2011-Франция, SOLLIES PONT, Christian Marcel

Французский специалист Christian Marcel занимается контролем качества вина с помощью метода чувствительной кристаллизации.

<http://www.vinimage.com>-сайт Christian Marcel, посвященный теме кристаллизации вина.

-Christian Marsel, Sensitive Crystallization: Visualizing the Qualities of Wines. 2011.

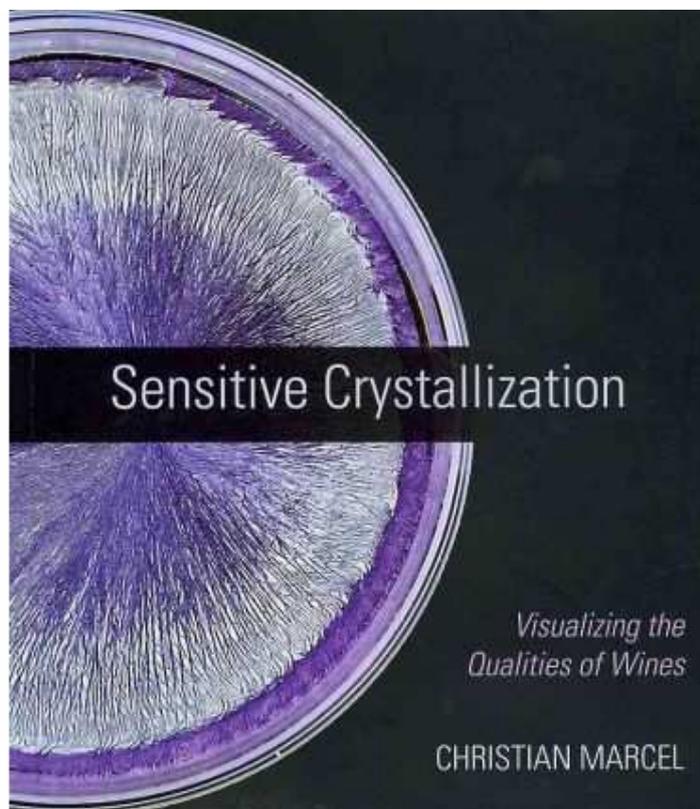


Рис. 5-6-6. Книга Sensitive Crystallization.



Рис. 5-6-7. Тезиограмма вина Haut Garrigue Merlot.



Рис. 5-6-8. Тезиограмма вина.



Рис. 5-6-9. Тезиограмма вина.

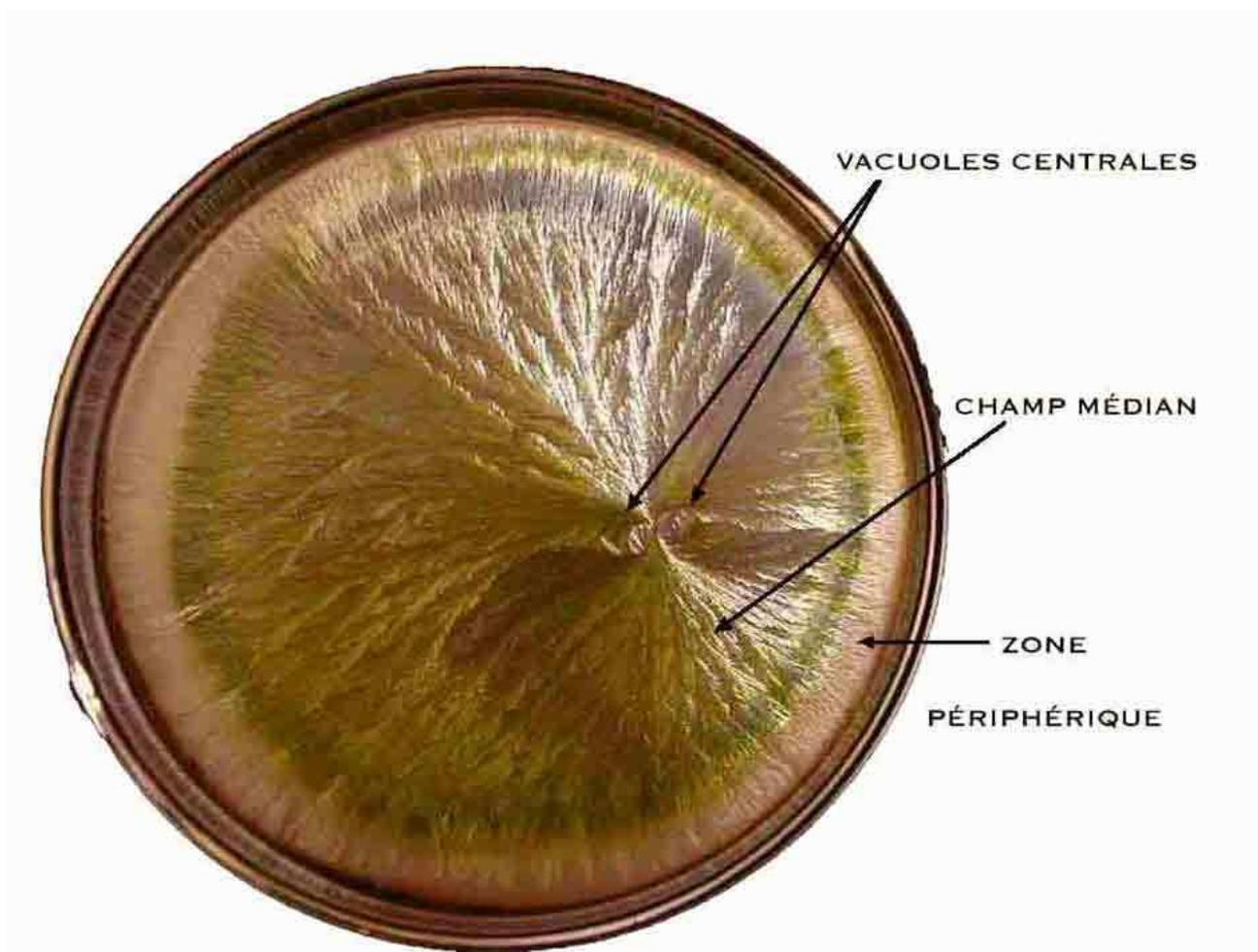


Рис. 5-6-10. Характерные области на тезиограмме вина.



Рис. 5-6-11. Установка для кристаллизации вина. Установлен прибор для контроля температуры и влажности.

2-Исследователь Randall Grahm (США) применил метод кристаллизации (sensitive crystallization) для оценки качества вина. При этом можно оценить общую структуру и организацию вина. Метод состоит в том, что вино смешивают с раствором хлорида меди и затем медленно выпаривают раствор.

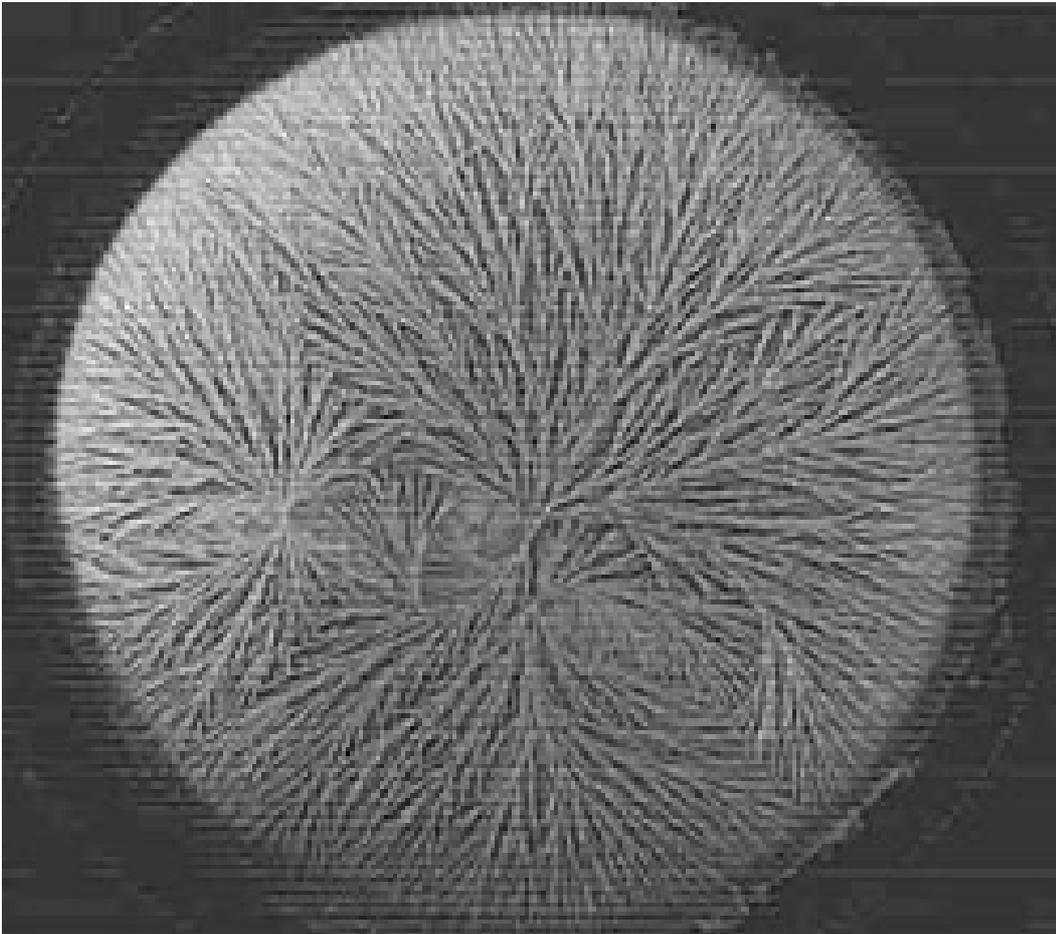


Рис. 5-6-12. Тезиограмма вина.

3-Dr. Tom Rice-профессор Калифорнийского политехнического института (США) применяет метод чувствительной кристаллизации для контроля качества вина.

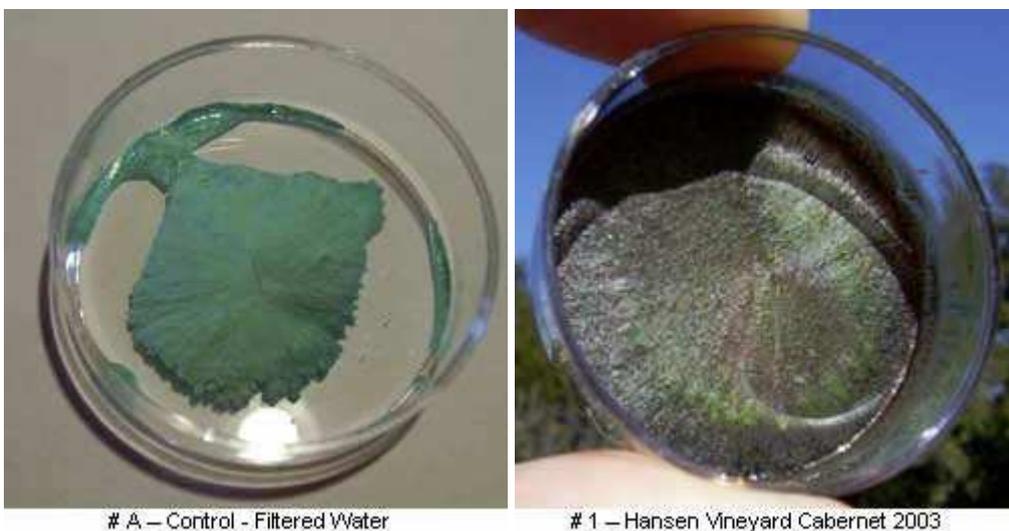


Рис. 5-6-13. Контрольная тезиограмма фильтрованной воды и вина Caberne.

## 5.7 Кристаллизация пива.

Состав пива:

Вода-от 91 до 93%

Сухой остаток-от 7 до 9%,

Углеводы-от 1,5 до 4,5%,

Этиловый спирт-от 3 до 7%,

Азотсодержащие вещества-от 0,2 до 0,65%.

Углеводы пива на 80% состоят из декстринов-олигосахаридов, и 10-15%-это простые сахара (глюкоза, фруктоза, сахароза). Азотсодержащие вещества-это полипептиды и аминокислоты. Они попадают в пиво из солода.

Для фотографирования кристаллов пива применялись различные методики.

1-Кристаллы пива, полученные по методике Майкла Дэвидсона путем высушивания в вакууме.

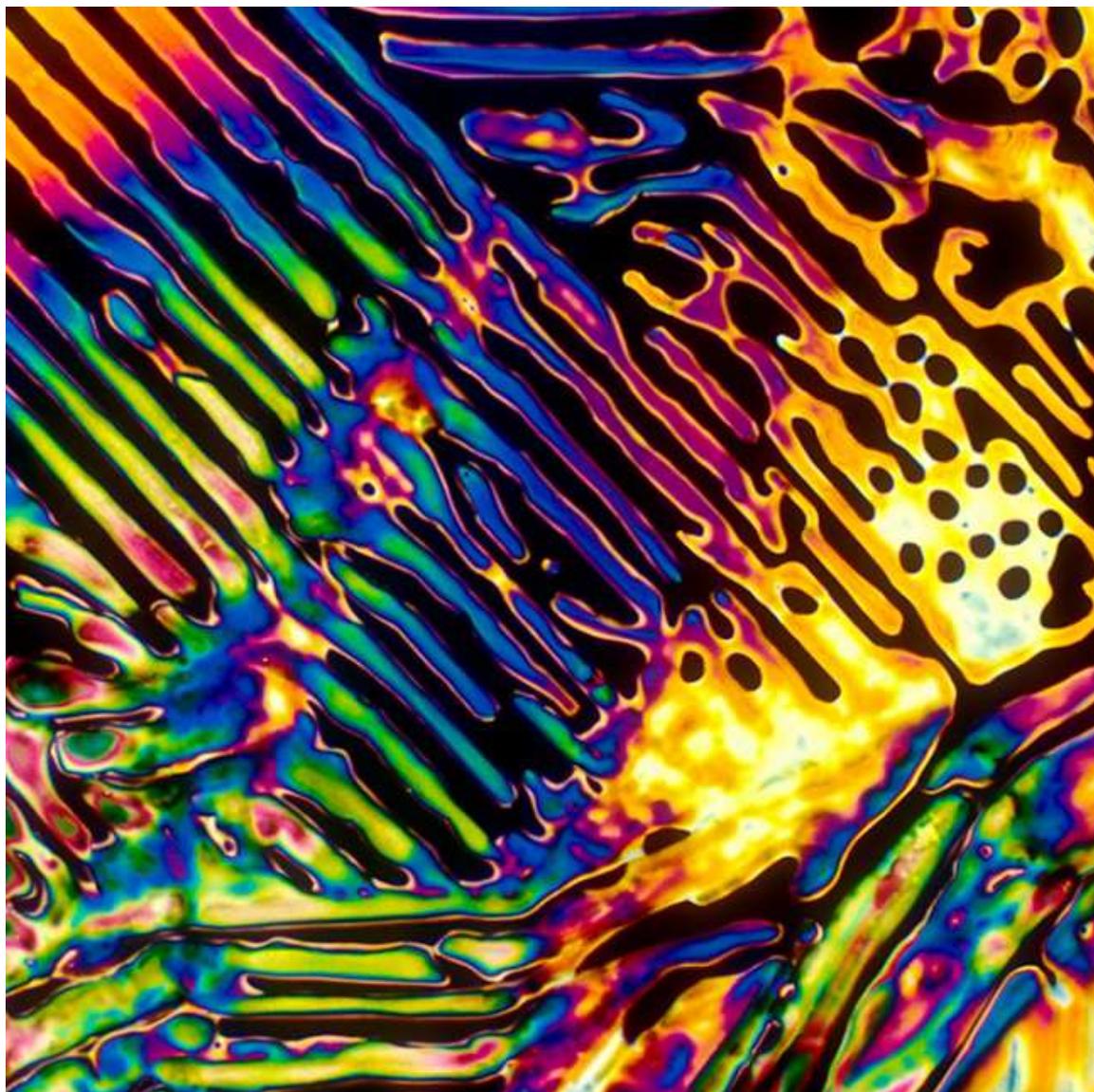


Рис. 5-7-1. Кристаллы немецкого пива Pilsener. Поляризованный свет.

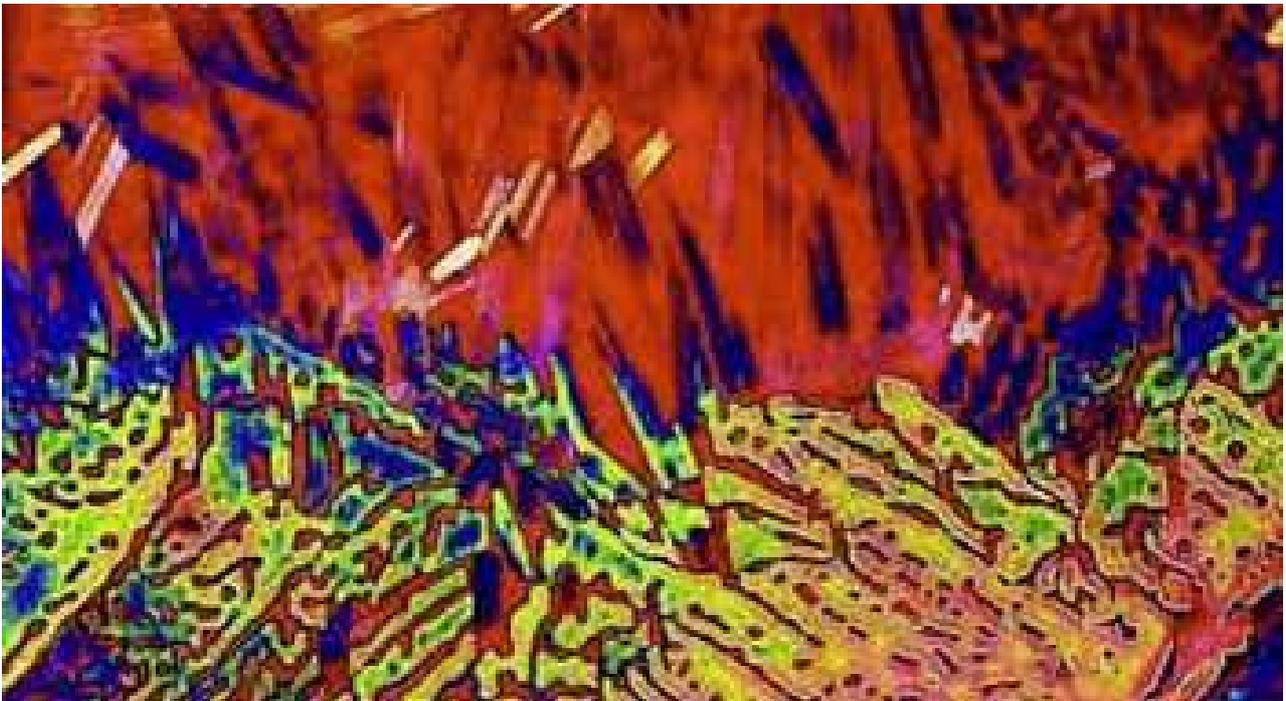


Рис. 5-7-2. Кристаллы пива Budweizer. Поляризованный свет.

2-Кристаллы пива получают путем замораживания пива на стекле.

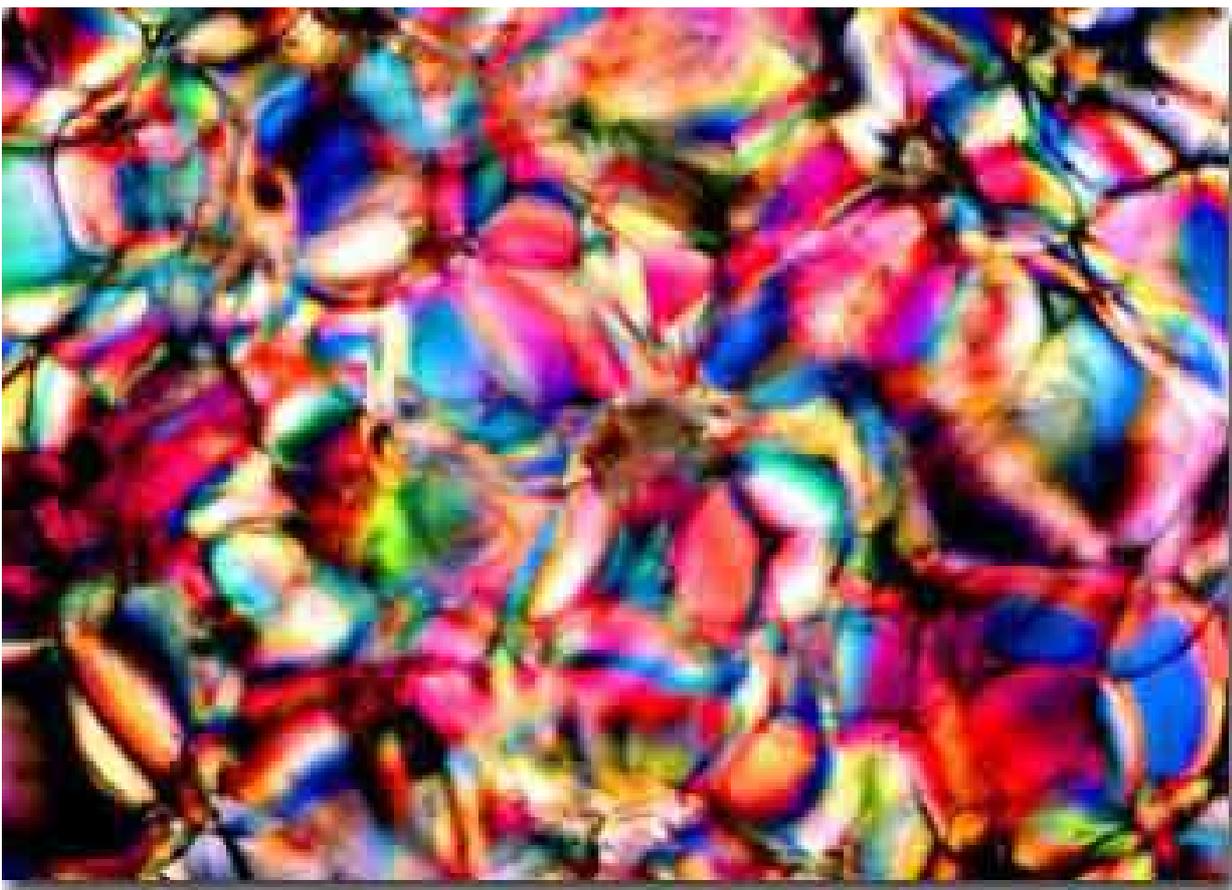


Рис. 5-7-3. Кристаллы пива Budweizer, полученные путем замораживания на стекле. Поляризованный свет.

3-Кристаллы пива, полученные путем распыления пива на гидрофобную поверхность. Пиво предварительно охлаждают до температуры 4 градуса.

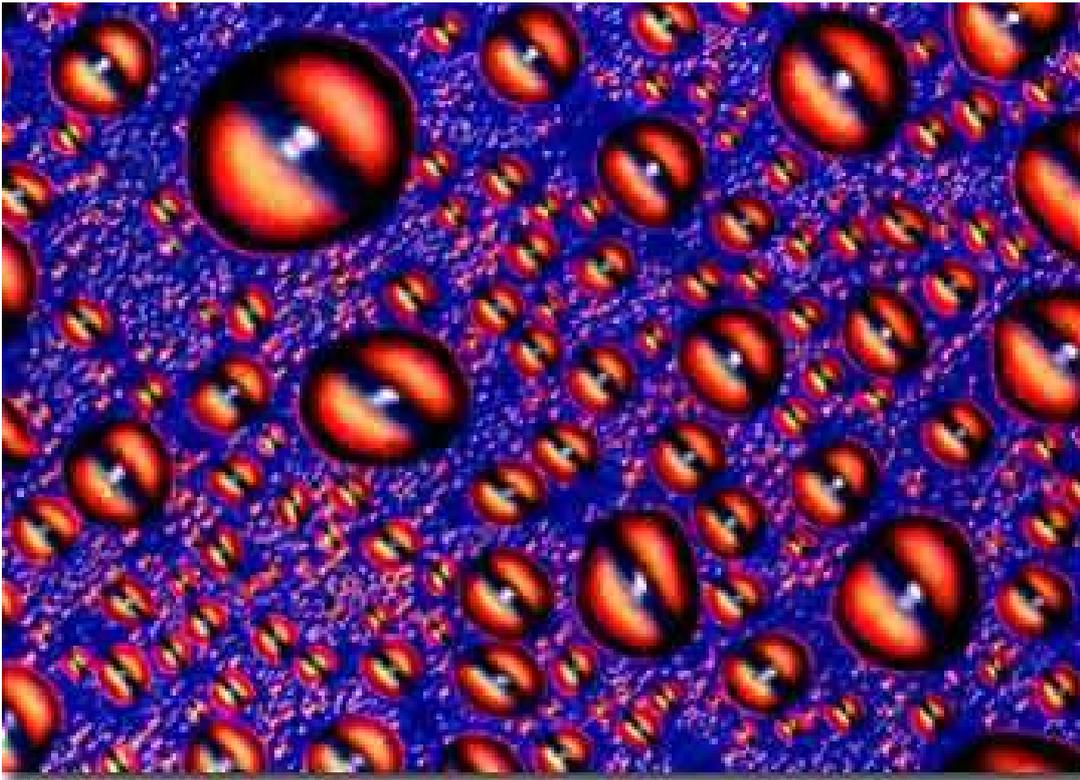


Рис. 5-7-4. Фотография капель пива Budweizer. Поляризованный свет.

4-Кристаллы пива, полученные путем кристаллизации между двумя стеклами, с внесением затравочных кристаллов.

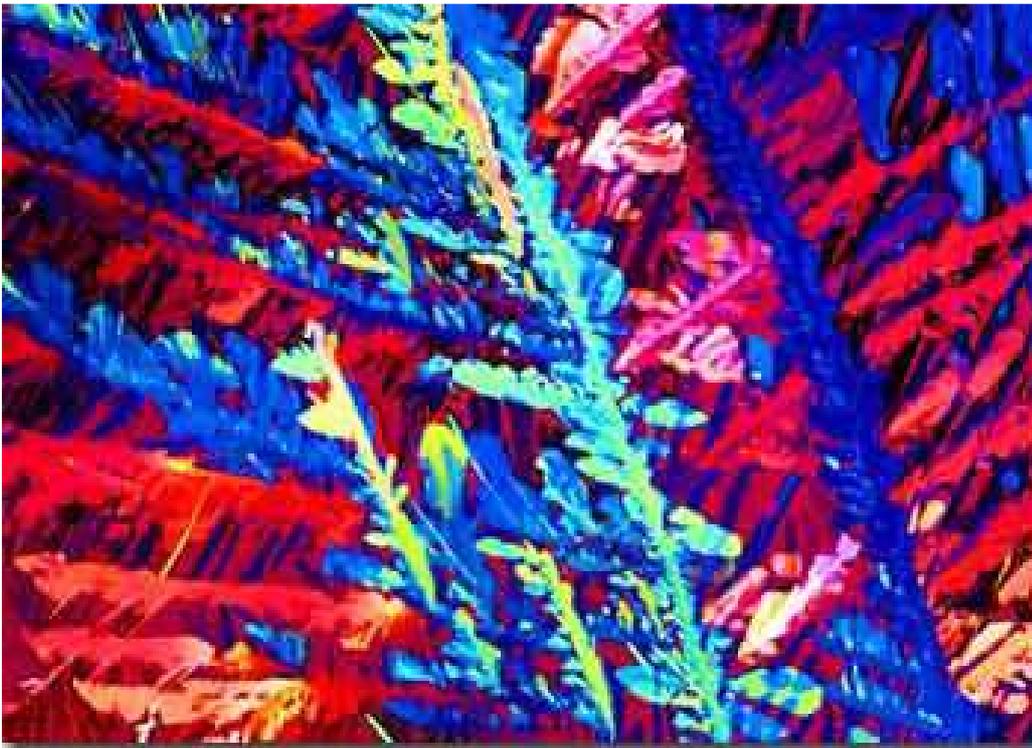


Рис. 5-7-5. Мелкие кристаллы пива Budweizer. Поляризованный свет.



Рис. 5-7-6. Крупные кристаллы пива Budweizer, полученные в результате медленной (несколько недель) кристаллизации с использованием частично-гидрофобных затравочных кристаллов.

---

## Глава 6. Различные процессы кристаллизации.

### 6.1 Кристаллизация в тканях.

Рехтина И.Г. Голицына Е.П. Варшавский В.А. Капланская И.Б. Гласко Е.Н. Фоминых Е.С. Бирюкова Л.С. (Москва, Гматологический гаучный центр)

Кристаллический гистиоцитоз. Терапевтический архив, 2012. т.84. №7. с.75-78.

Представлен случай диагностики редкого заболевания, ассоциированного с моноклональной секрецией, кристаллического гистиоцитоза с поражением почек и костного мозга. У больной множественной миеломой (ММ) были обнаружены внутрилизосомально расположенные кристаллы в клетках костного мозга-КМ (гистиоцитах, плазмоцитах), собственных почках (мезангиоцитах, подоцитах), в последующем-в клетках почечного трансплантата. Уменьшение секретируемого моноклонального IgG и прекращение секреции белка Бенс-Джонса после химиотерапии ММ сопровождалось улучшением и стабилизацией функции почечного трансплантата. Однако при повторном морфологическом исследовании нефробиоптата сохранялись кристаллические включения в подоцитах. Сопоставляя иммунохимический и ренальный ответы, правомочно предположить, что в патогенезе формирования кристаллов имеет значение моноклональный IgG, а не белок Бенс-Джонса.

1987-Голубев С.Н. Минеральные кристаллы внутри живых организмов и их роль в возникновении жизни. Журнал общей биологии. 1987. т.48. №6. с.784-805.

2004-Беленький А.Г. (Москва, РМАПО) Болезнь отложения кристаллов пирофосфата кальция дигидрата. Русский медицинский журнал. 2004. №20. с.1143-1146.

1962-Traetteberg J. Devik O. Formation of calcium phosphate studied with Liesegang's rings II. Crystal structure of the precipitate formed. Kolloid. Z. Z. Polymere. 1962. 180. p.144-149.

1984-Kibalczyk W. Sokolowski T. Wiktorowska B. Growth of calcium phosphate crystals in silica gel. Crystal Research and Technology. 1984. 19. p.27-32.

1970-Selvig K.A. Periodic lattice images of hydroxyapatite crystals in human bone and dental hard tissues. Calcif. Tissue Res. 1970. 6(3). P.227-238.

1978-Webb J. Crystal induced arthritis: gout and pseudogout. Aust. Fam. Physician. 1978. 7(8). P.959-980.

1980-Pillai K.M. Ittyachan M.A. Vaidyan V.K. Effect of pH on the Liesegang ring formation of lead carbonate crystals. Indian Journal of Pure and Applied Physics. 1980. 18. p.81-83.

2004-Cai J. Chen Y. Li R. Xia K. Crystallization of calcium oxalate and its aggregation induced by chondroitin sulfate film. Chemical Journal on Internet. 2004. 6(8).

#### **Подагра, gout.**

Peri-Treves D. Addadi L. (Department of Structural Chemistry, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel). A structural approach to pathological crystallization. Gout: the possible role of albumin in sodium urate crystallization. Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 1988. Nov. 22. 235(1279): p.145-159.

Было исследовано взаимодействие моногидрата урата натрия и человеческого сывороточного альбумина (HAS) в связи с заболеванием подагрой *in vitro*. Было обнаружено, что HAS ускоряет в 10 и более раз образование ядер кристаллов моногидрата натрия (MSU) при pH 7,5, но гораздо в меньшей степени при pH 7,0.

#### **Кристаллы в клетках.**

1975-Nemetschek-Gansler H. Nemetschek T. Paracrystalline, intraplasmatic inclusion bodies in human hepatocytes. A structural analytic study (in German). Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histol. 1975. 369(1). P.45-53.

## **6.2 Камни.**

**Желчный пузырь, желчь, желчекаменная болезнь,**

**Мочевой пузырь, моча, мочекаменная болезнь.**

Киев, Киевский НИИ Урологии и нефрологии, Отделение мочекаменной болезни.

Дзюрак Валерий Семенович.

Протеолиз и концентрация водородных ионов мочи в патогенезе и лечении почечнокаменной болезни. Диссертация доктора медицинских наук. Киев. 1988. д++

В работе показано, что интенсивность кристаллизации каменобразующих солей зависит от оптимальных для каждого вида значений рН: 4,5-5,5 для солей мочевой кислоты, 6,0-7,0 для солей кальция, оксалатов, 7,0 и выше для солей фосфорной кислоты. Присутствие в моче высокомолекулярных белков способствует агрегации кристаллов. Наличие протеолитических ферментов (трипсин, пепстн) вызывает дезагригирующее действие.

Marshall L. Stoller., Maxwell V. Meng. Urinary Stone Disease. The practical guide to medical and surgical management.

---

**Рот, слюна, камни на зубах.**

Пилат Татьяна Львовна

Комплексное исследование наддесневого зубного камня и способов профилактики его образования. Диссертация кандидата медицинских наук. 1983.

Пилат Татьяна Львовна

Патологическое минералообразование в полости рта и его профилактика. Диссертация доктора медицинских наук. Москва. 1989. а+

---

### 6.3 Образование дендритов.

#### 6.3.1 Образование дендритов при кристаллизации.



Рис. 9-9-1. Кристаллизация воды, снежинки.



Рис. 9-1-2. Кристаллизация воды на стекле, морозные дендриты.

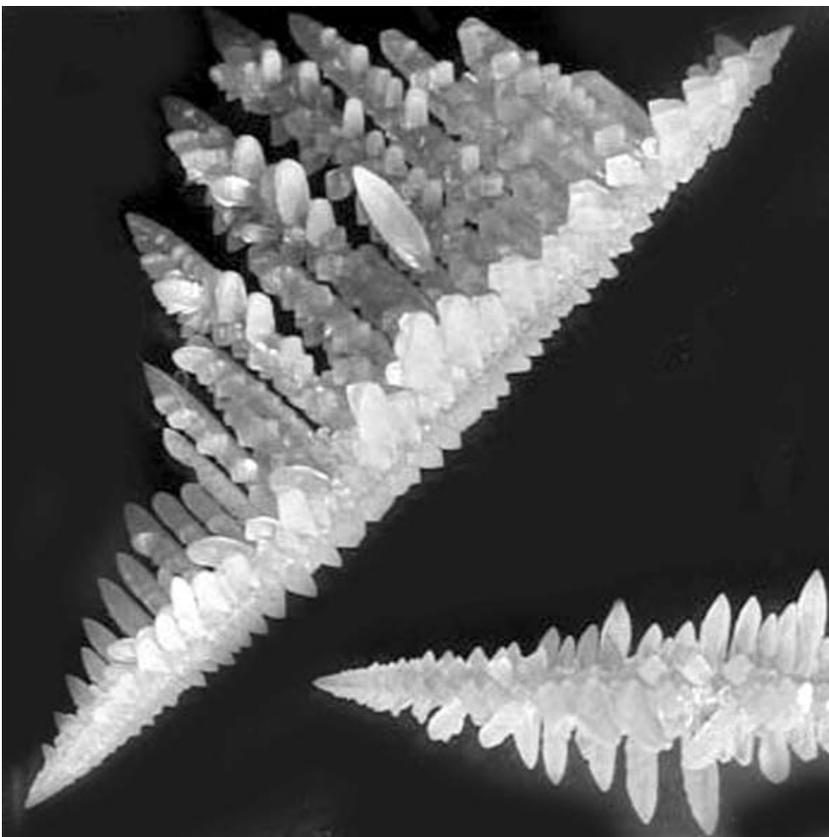


Рис. 9-1-3. Трехмерный скелетный кристалл хлористого аммония.

---

Рост кристаллических пленок на аморфной подложке.  
1987-Radnoczi G., Vicsek T., Sander L.M., Grier D.// Phys. Rev. 1987. v.35A. p.4012.

---

### 6.3.2 Агрегация частиц при диффузии, Diffusion limited aggregation.

Можно выделить следующие типы агрегации частиц:

- вероятность слипания частиц при касании порядка единицы,
- вероятность слипания частиц при касании мала (режим кластерной агрегации, ограниченной реакцией, reaction-limited cluster aggregation).

---

1987-Лушников А.А. Пахомов А.В. Черняева Г.А. Доклады АН СССР. 1987. т.292. с.86.

Кластеры образовывались из парового факела, получаемого при лазерном испарении металлов (железа и титана). На первой стадии релаксации испаренного металла из пара образуются частицы со средним радиусом 20нм. Далее эти частицы объединяются в кластеры размером порядка 1мкм. Фрактальная размерность такого кластера 1,8. Затем кластеры малых размеров агрегируют в кластеры больших размеров, и так далее.

---

1979-Forrest S.R., Witten T.F. // J. Phys. 1979. v.12A. p.L109.

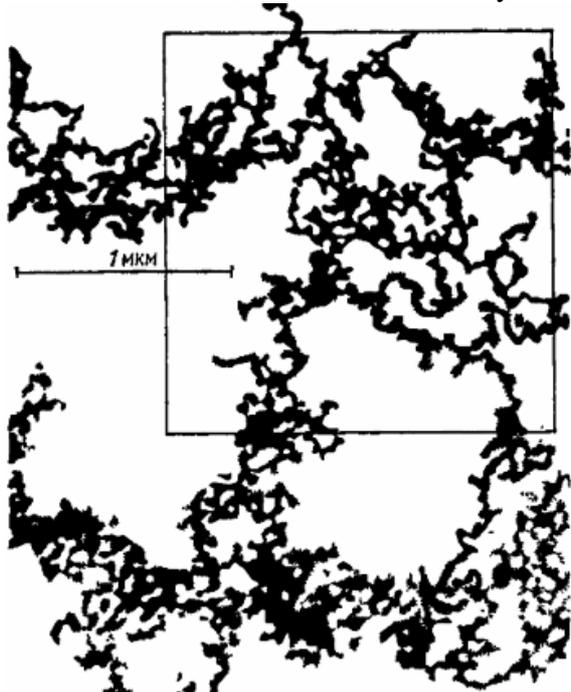


Рис. 9-2-1. Проекция фрактального кластера железа, полученная с помощью электронного микроскопа



Рис. 9-2-2. Diffusion limited aggregation.

### 6.3.3 Образование дендритов при смешивании жидкостей.

Дендриты образуются при смешивании жидкостей. Это гидродинамические фрактальные системы, так называемое вязкое пальцеобразование. При проталкивании жидкости с малой вязкостью (вода) через вязкую жидкость (масло) при определенных условиях возникает «неустойчивость вязкого пальцеобразования». Образование структур происходит из-за морфологической неустойчивости границы раздела между двумя жидкостями. В результате невязкая жидкость принимает форму разветвленного пальца. При увеличении давления на невязкую жидкость возникают все более тонкие разветвления.

Разработан прибор Хили-Шоу (1898) для наблюдения этого эффекта. Прибор состоит из двух параллельных пластин, между которыми помещена вязкая жидкость. В середине верхней пластины имеется отверстие, через которое под давлением вводится невязкая жидкость (вода) или газ (воздух). Вводимое вещество принимает форму пузыря, от которого в радиальных направлениях отходят несколько выступов, пальцев. Выступы имеют ветвистую структуру, образованную при проталкивании невязкой жидкости через вязкую.

1898-Hele-Shaw H.S. The flow of water. 1898. Nature. 58. 34-36.

1984-Ben-Jacob E. et al.// Phys. Rev. Lett. 1984. v.55. p.1315.

1985-Paterson L. // Phys. Fluids. 1985. v.28. p.26.

1985-Maher J.V.// Phys. Rev. Lett. 1985. v.54. p.1498.

1985-Nittmann J., Daccord G., Stanley H.// Nature. 1985. v.314. p.141.

1986-Daccord G., Nittmann J., Stanley H.// Phys. Rev. Lett. 1986. v.56. p.336.

1986-Buka A., Kertesz J., Vicsek T.// Nature. 1986. v.323. p.424. В качестве вязкой жидкости использовалось жидкокристаллическое вещество.

1991-Федер Ф. Фракталы. М. Мир. 1991. 260с.+

1958-Saffman P.G., Taylor G.I. The penetration of a fluid into a medium or Hele-Shaw cell containing a more viscous liquid. Proc, R. Soc. Lond., 1958. 245. p.312-329.

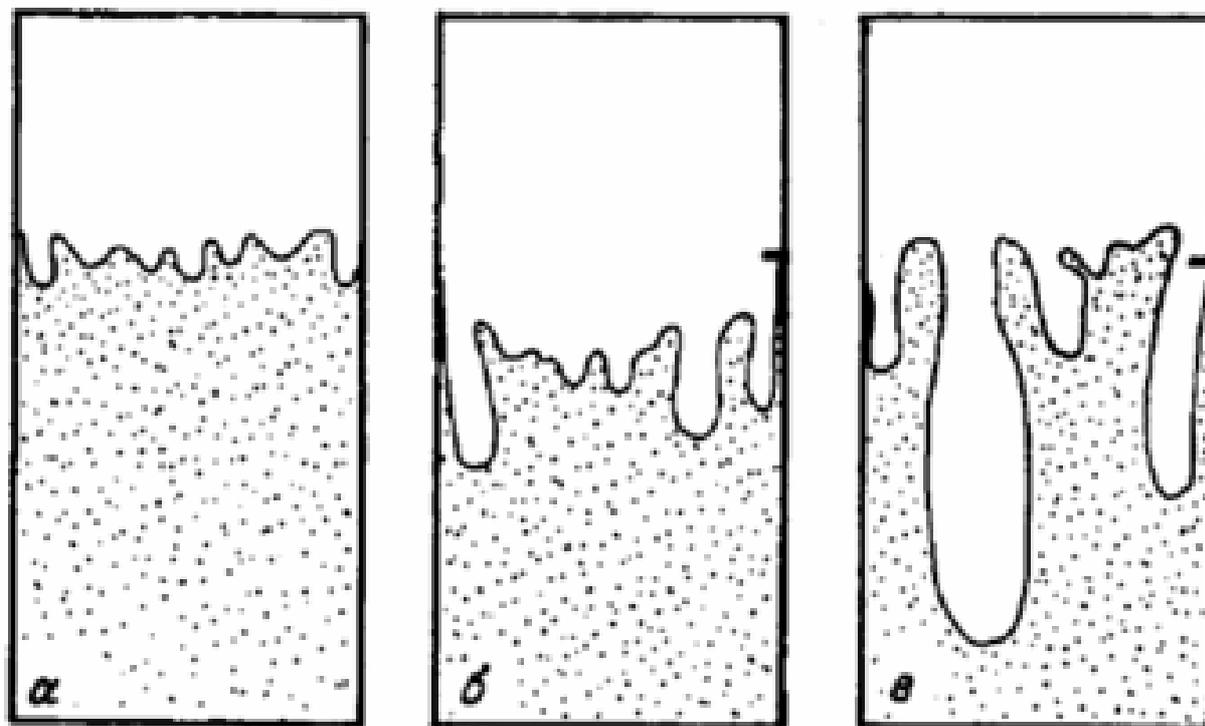


Рис. 9-3-1. Образование вязких пальцев в вертикальной ячейке при вытеснении воздухом глицерина.

1987-Meakin P., Family F., Vicsek T.// J. Coll. Interface Sci. 1987. v.117. p.394. Моделирование проталкивания невязкой жидкости через вязкую при различных значениях параметров (вязкость жидкости, скорость проталкивания, размер системы).

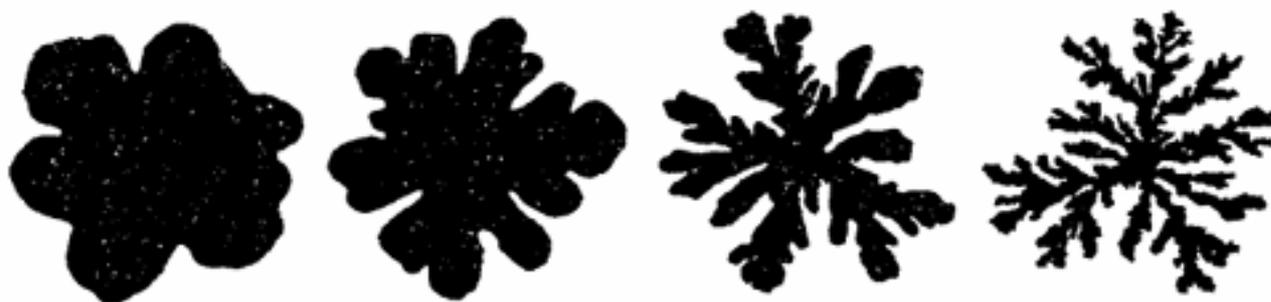


Рис. 9-3-2. Моделирование проталкивания невязкой жидкости через вязкую.

---

1982-Rosensweig R.E. Magnetic fluids. Sci. Am. 1982. 247. p.124-133.

Рассматриваются две соприкасающиеся несмешивающиеся жидкости, магнитная (темное поле) и немагнитная (светлое поле). Создается однородное горизонтальное магнитное поле. Под действие магнитного поля возникает сила, которая вызывает перемешивание, взаимопроникновение, жидкостей. При этом возникают сложные извилистые фигуры, напоминающие лабиринт. Ферромагнитная жидкость представляет собой взвесь тонкоразмельченного магнетита (окислов железа) в керосине. Извилины образуются через 9 секунд после наложения магнитного поля. Равновесие достигается через 90 секунд.

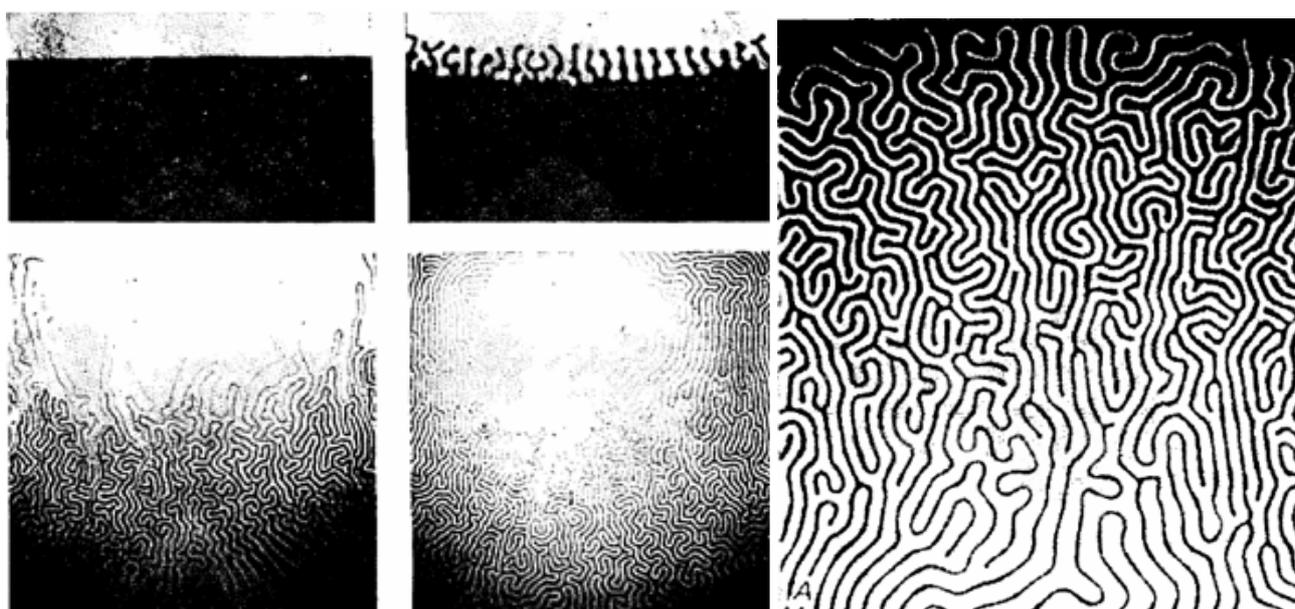


Рис. 9-3-3. Структуры, образующиеся в результате проникновения друг в друга двух несмешивающихся жидкостей.

---

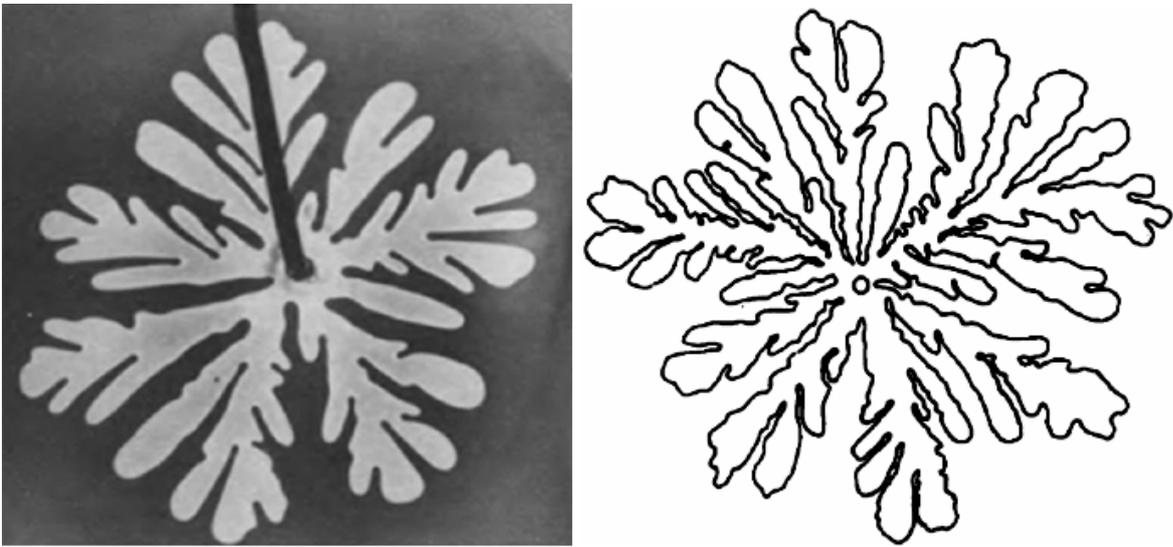


Рис. 9-3-4. Вытеснение воздухом глицерина в ячейке Хеле-Шоу.  
1985-Maloy K., Feder J. Jossang T. Radial viscous fingering in a Hele-Shaw cell. Report Series,  
Cooperative Phenomena Project, Department of Physics, University of Oslo. 1985. 85-9. p.1-15.

---



Рис. 9-3-5. Расклеивание склеенной оптической линзы.

---

### 6.3.4 Образование дендритов при искровом разряде (фигуры Лихтенберга).

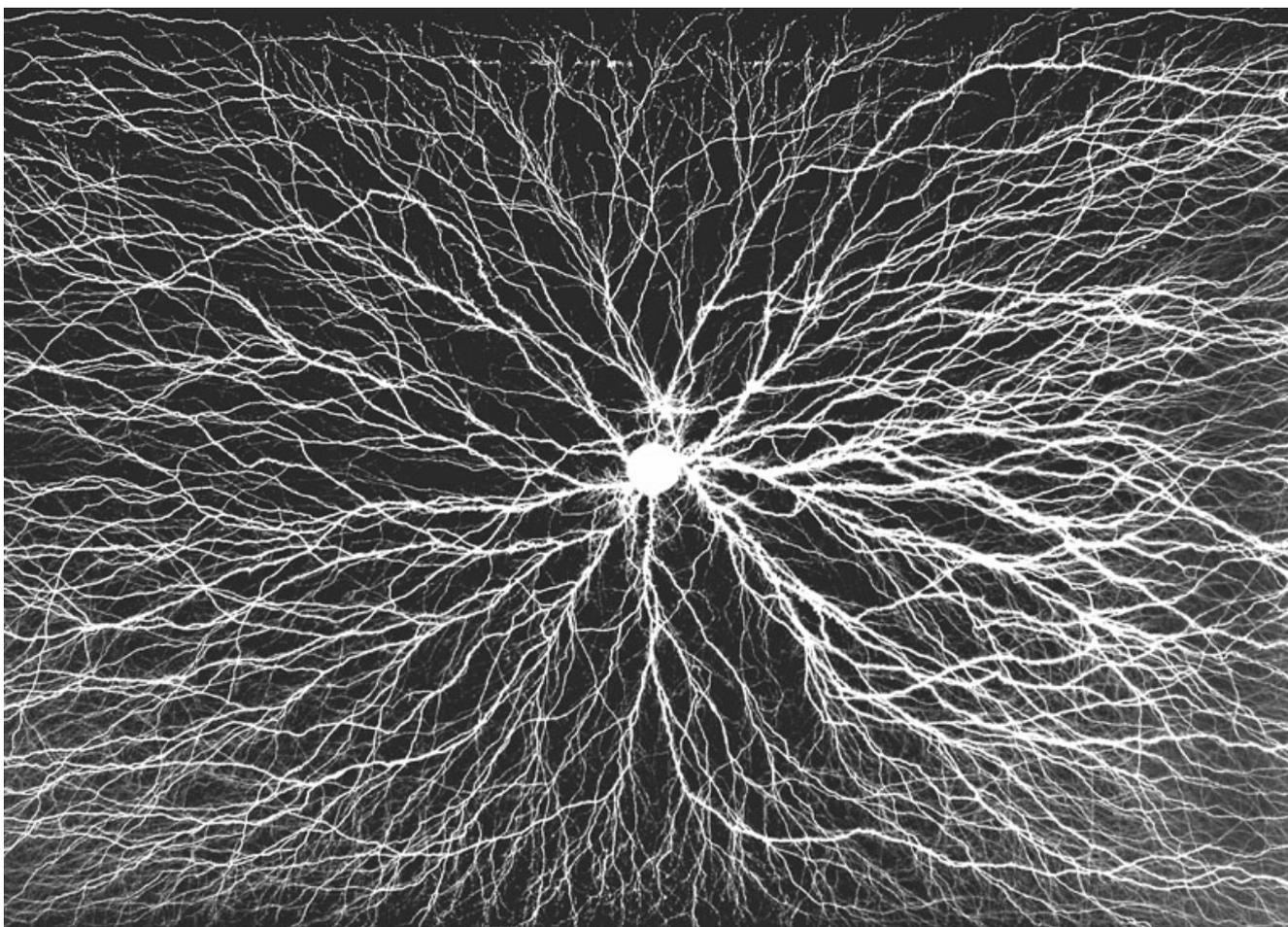
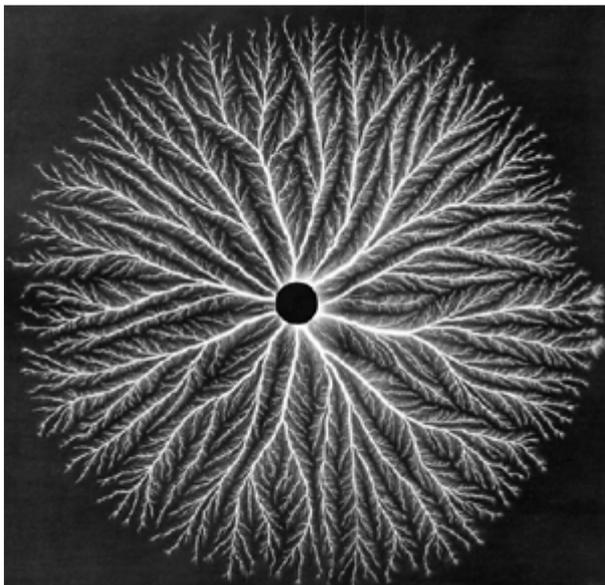


Рис. 9-4-1. Двухмерная фигура Лихтенберга.

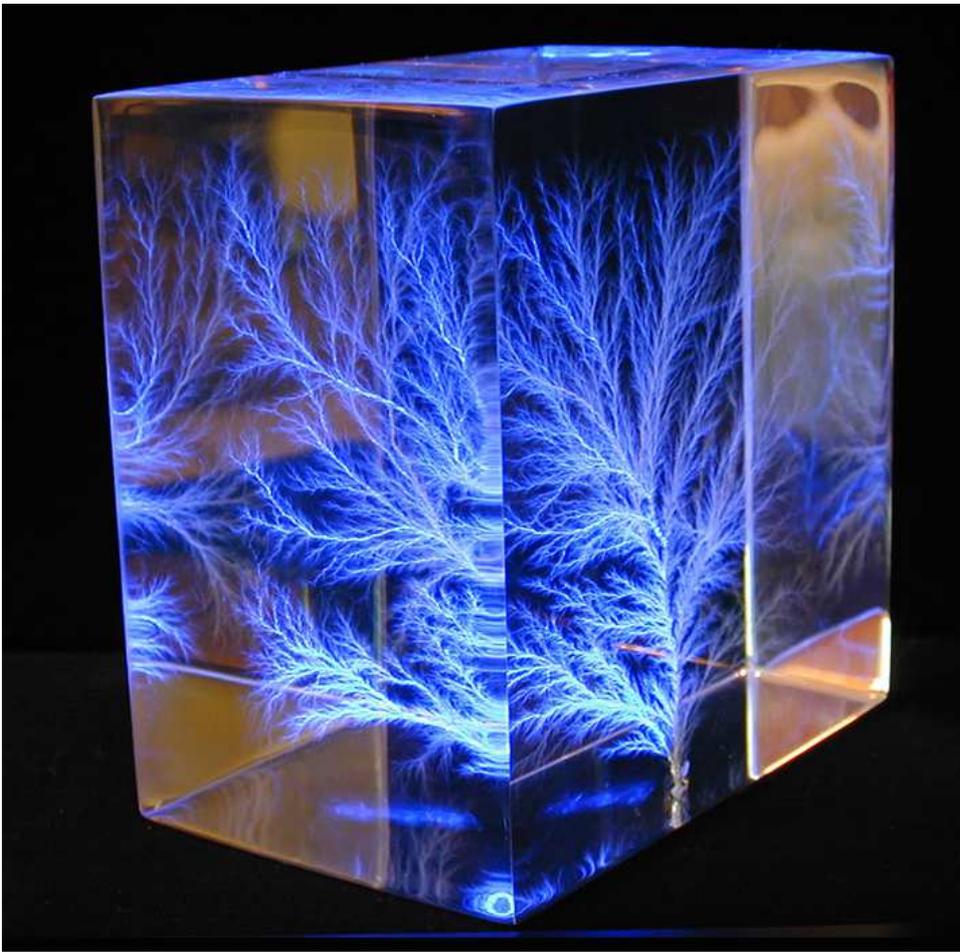


Рис. 9-4-2. Трехмерная фигура Лихтенберга.

### 6.3.5 Выделение металла на электроде при электролизе.

1984-Matsushita M. et al.// Phys. Rev. Lett. 1984. v.53. p.286.

1986-Grier D. et al.// Phys. Rev. Lett. 1986. v.56. p.1264.

---

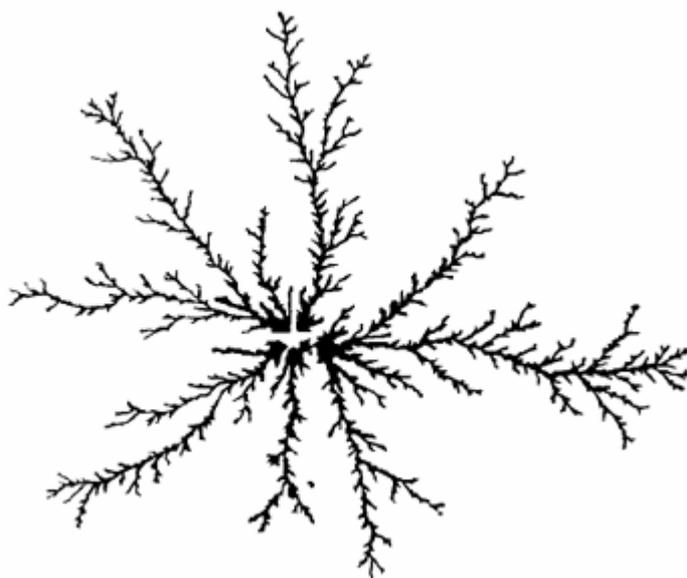
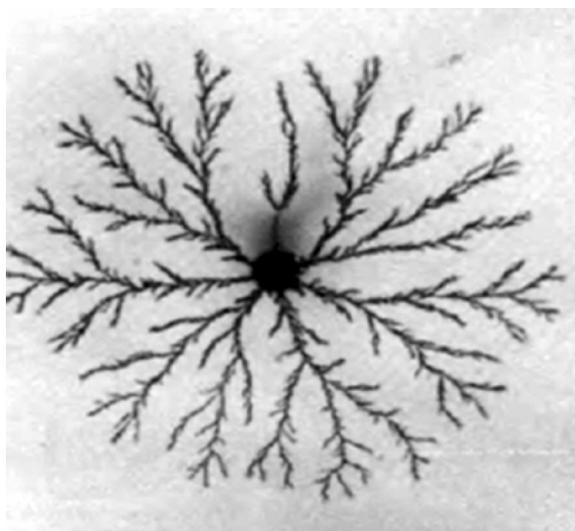


Рис. 9-5-1. Фрактальная структура цинка на поверхности электрода, образуемая при электролизе.

1984-Kantor Y., Witten T.A. // J. Physique. 1984. v.45. p.L675.

---



Рис. 9-5-2. Дендритный кластер, образованный из раствора сульфата меди в электролитической ячейке.

---

### 6.3.6 Заполнение порового пространства.

1984-Even U. et, al.//Phys. Rev. Let. 1984. v.52. p.2164.

В эксперименте исследовалась структура красителя (родамина Б или малахита зеленого), поглощенного пористым стеклом. На поры стекла приходилось 0,28 часть его полного объема, средний диаметр пор составлял 4нм, удельная внутренняя поверхность стекла составляла 200м<sup>2</sup>г<sup>-1</sup>. Оказалось, что адсорбированное вещество образовало фрактальный кластер с фрактальной размерностью 1,74.

1987-Daccord G. Lenormand R. //Nature. 1987. v.325. p.41. Образование фрактальных структур при протекании активной жидкости через растворимую пористую среду.

---



Рис. 9-6-1. Плоские (двухмерные) дендриты диоксида марганца, образовавшиеся в тонкой трещине. Пирролюзит (черная окись марганца) образует ветвистые кристаллические дендриты в осадочных породах.

---

Рост пленок из газовой и паровой фазы.

1985-Elam W.T. et al. // Phys. Rev. Lett. 1985. v.54. p.701.

---

Эволюция трещин в тонких пленках.

1987-Louis E., Guinea F. // Europhys. Lett. 1987. v.3. p.871.

1988-Meakin P. // Computer Simulation Studies in Condensed Matter Physics. Berlin. Springer. 1988. p.55.

---

### 6.3.7 Фрактальные структуры в организме человека.

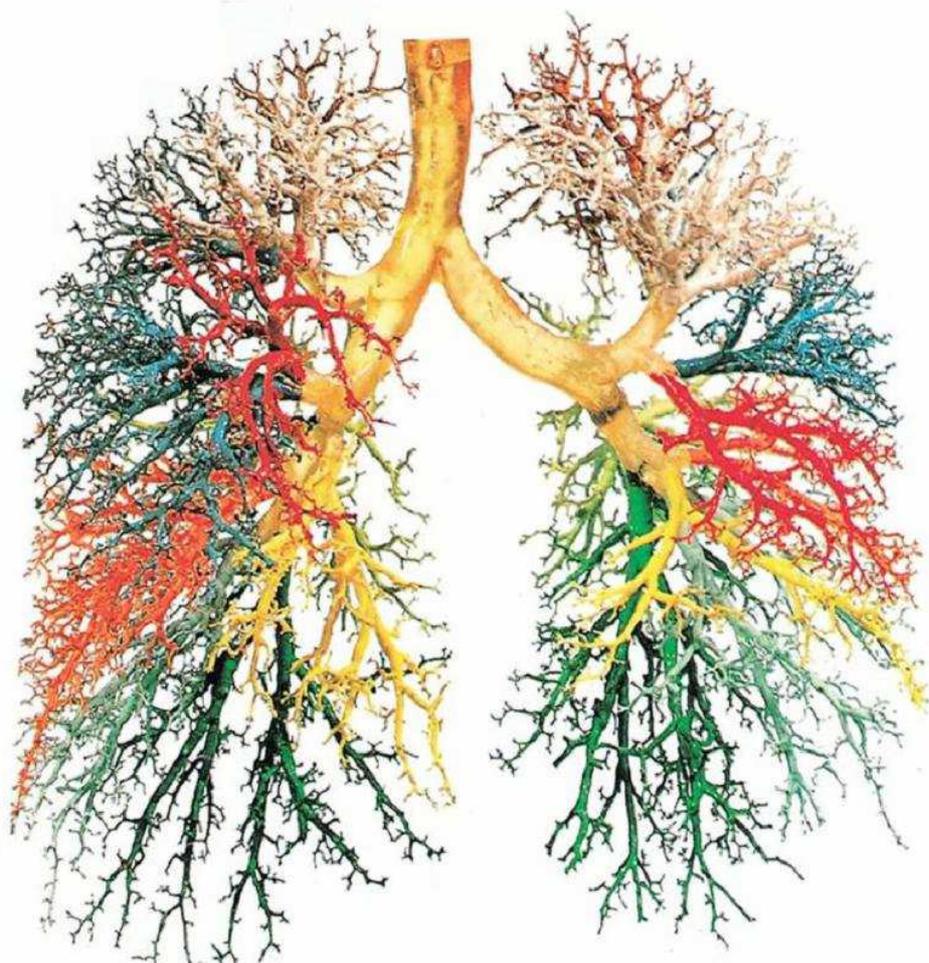
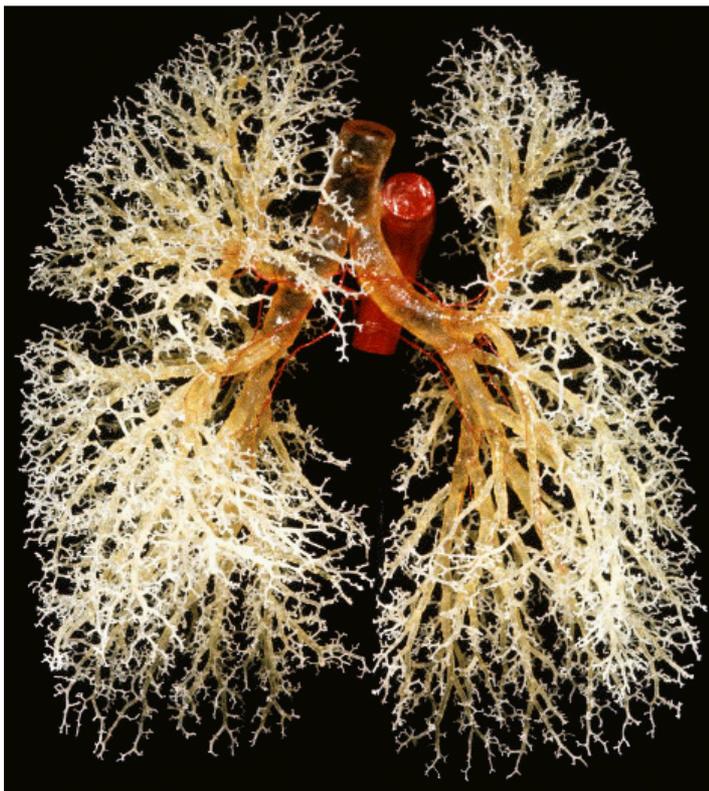


Рис. 9-6-2. Строение бронхов легкого.

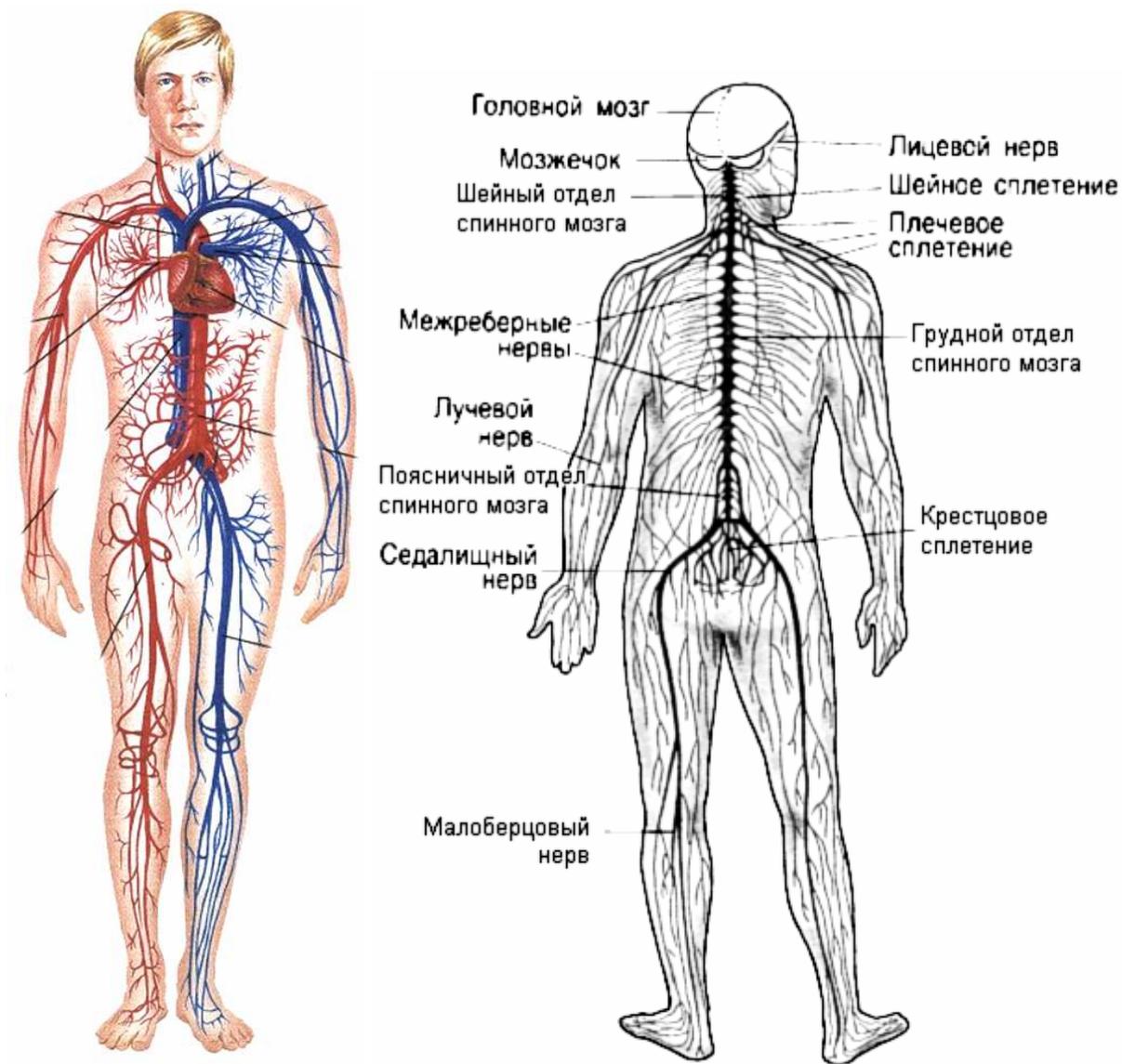


Рис. 9-6-3. Строение кровеносной и нервной системы человека.

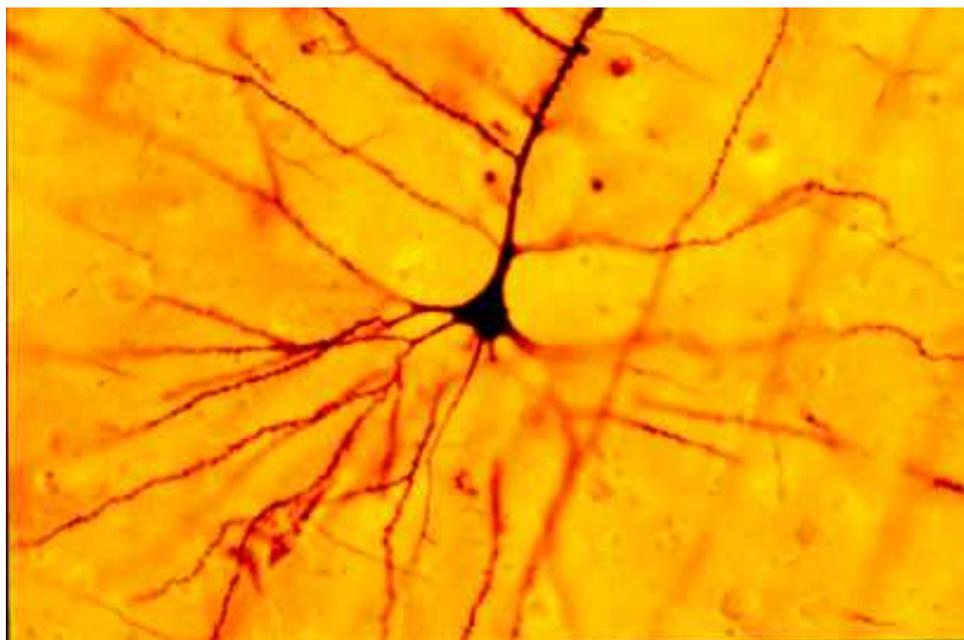


Рис. 9-6-4. Дендритное строение нейрона.

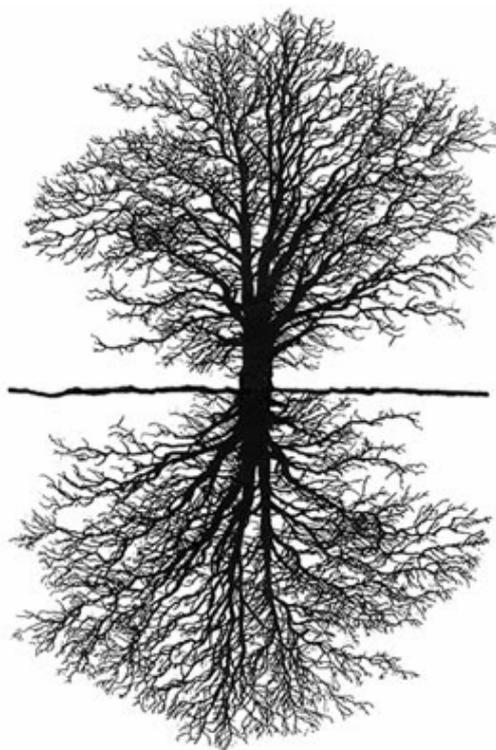
### 6.3.8 Фрактальные структуры в растительном мире.



Рис. 9-6-5. Фрактальная структура кроны дерева.



Рис. 9-6-6. Фрактальная структура корневой системы дерева.



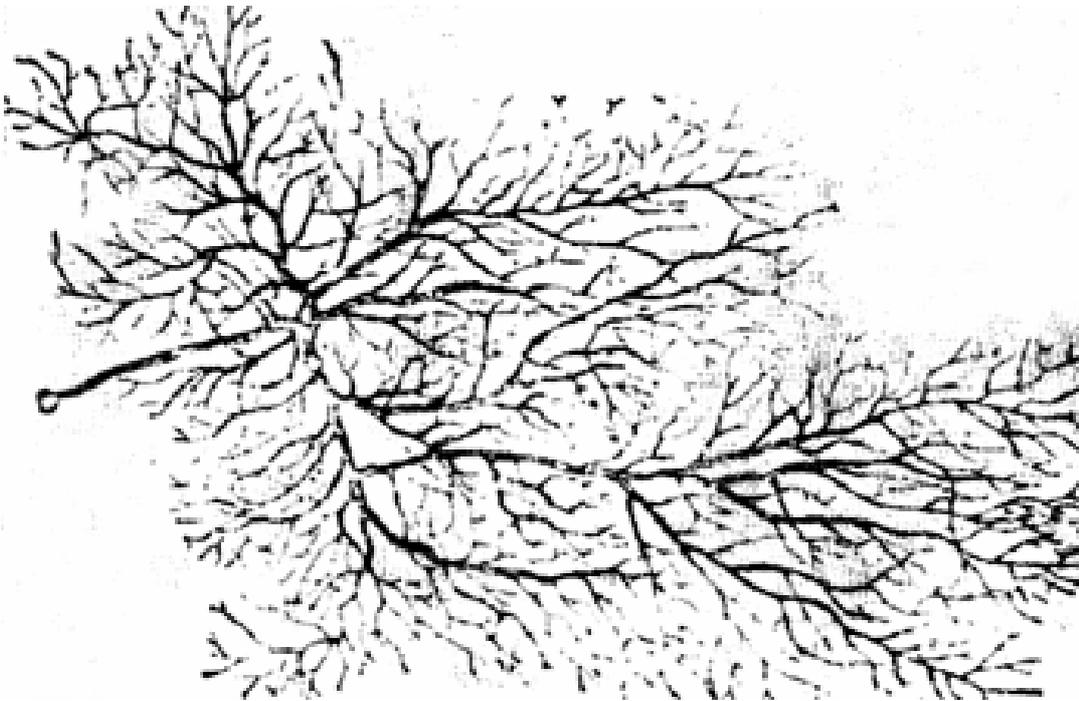


Рис. 9-6-7. Гриб, разветвленный мицелий (таллом), развивающийся из споры *Mucos musedo*.



Рис. 9-6-8. Фрактальная структура листьев.

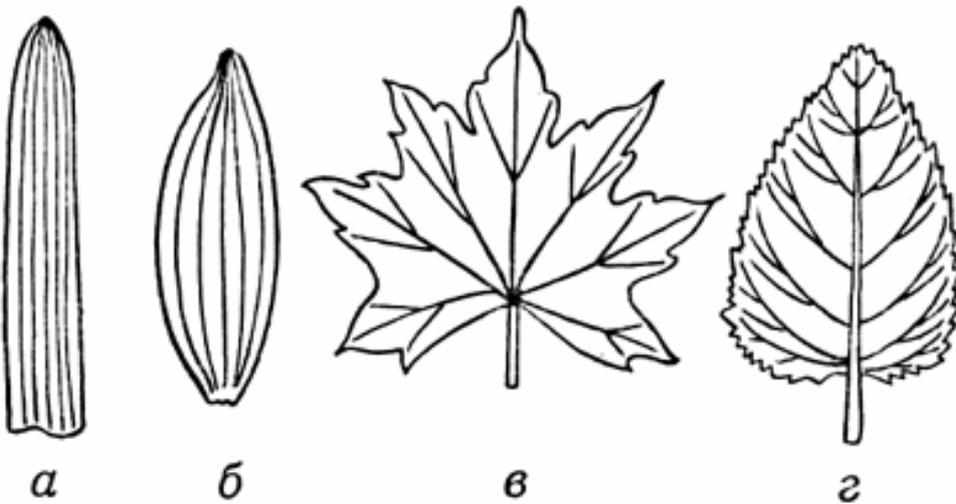


Рис. 9-6-9. Жилкование листьев растений, а-параллельное, б-дуговидное, в-пальчатое (жилы расходятся из одной точки), г-перистое (посередине главная жила, а от нее в разные стороны отходят второстепенные жилы).

### 6.3.9 Литература по образованию дендритных фигур.

- 1797-Neue Ideen über die Meteorologie, deutsche Übersetzung, Berlin-Leipzig 1797, § 505.
- 1861-Phil. Mag. (4)22, 249–261, 1861; 23, 186–195. 1862; 27, 425–432, 1864; 28, 354–364, 1864.
- 1871-Pogg. Ann.144, 337–363, 526–550, 1871.
- 1880-Wied. Ann.11, 716–719, 1880.
- 1881-Wien. Ber.83, 677–696, 1881.
- 1883-Vergl.E. Mach, “Die Vergelichung als wissenschaftliches Prinzip” in den “Prinzipien der Wärmelehre”. Vergl. etwa die Abbildungen in O. Lehmanns “Molekularphysik”. Ann. d. chim. et phys. (5)28, 203, 1883.
- 1891-L'autotomia etc. nella Tethys leporina, Genua 1891.
- 1899-Wiener Ber.108, 1161–1171, 1899.
- 1904-Pflanzenphysiologie 1904, S. 370 u. f.
- 1904-Arch. f. Entw.-Mech.18, 415–451, 1904.
- 1906-Vgl.H. Przibram, Arch. f. Entw.-Mech., Bd.22, S. 207, 1906.
- 1907-Toepler, M. (1907) Phys. Zt. 8: pp. 743-748
- 1908-Experimentelle Morphologie der Pflanzen, 1908, S. 67.
- 1910-Przibram, H. (1910) Experimentalzoologie 3: pp. 207-207
- 1912-Ark. f. Mat., Astr. o. Fys.8, Nr. 14, 1–11, 1912.
- 1912-Biologie synthétique, Paris 1912.
- 1919-Dansk. Vidensk. Selsk. Math. fys. Medd. I, 11. 1–76, 1919.
- 1920-Karl Przibram. Form und Geschwindigkeit. Ein Beitrag zur allgemeinen Morphologie. Naturwissenschaften. 6. Februar 1920, Volume 8, Issue 6, p.103-107. Дво многих явлениях (в жидкости, в электричестве, в кристаллизации) наблюдается образование дендритных структур. Изучается взаимосвязь формы и скорости образования структур. Чем быстрее идет процесс образования, тем более удлиненные и разветвленные формы образуются.
- 1921- Hans Przibram. Form und Geschwindigkeit. Ein Beitrag zur allgemeinen Morphologie. Die Naturwissenschaften. Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen. 18. Mai 1921, Volume 48, Issue 1-3, p.445-446.
- 
- 1986-Соколов И.М. Успехи физических наук. 1986. т.150. с.221.
- 1986-Сандер Л. В мире науки. 1986. №3. с.62.
- 1991- Smirnov B.M., “Physics of Fractal Clusters,” Science, Moscow, 1991, p. 134.
- 1991-Федер Ф. Фракталы. М. Мир. 1991. 260с.+
-

### 6.3.10 Различные фотографии дендритов.

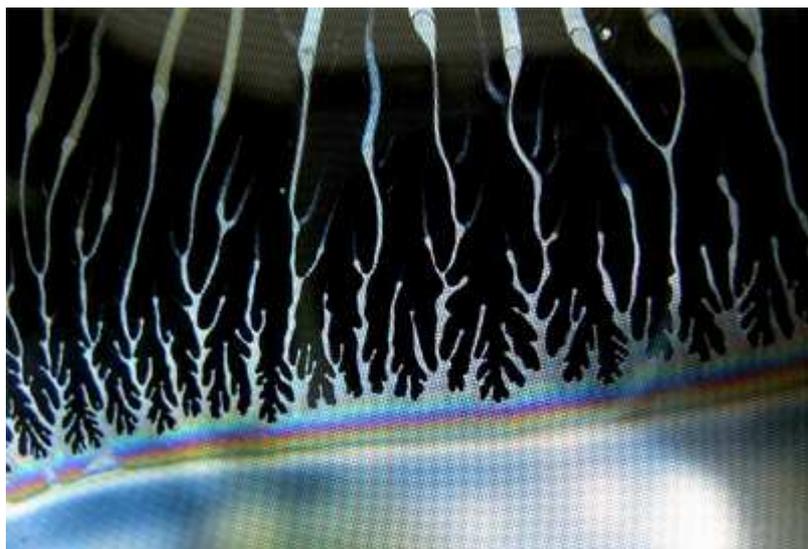


Рис. 9-8-1. Поврежденный экран LCD монитора.

---



Рис. 9-8-2. Трехмерные дендриты в кварце.

---



Рис. 9-8-3. Русло высохшей реки в соляной пустыне в Мексике.

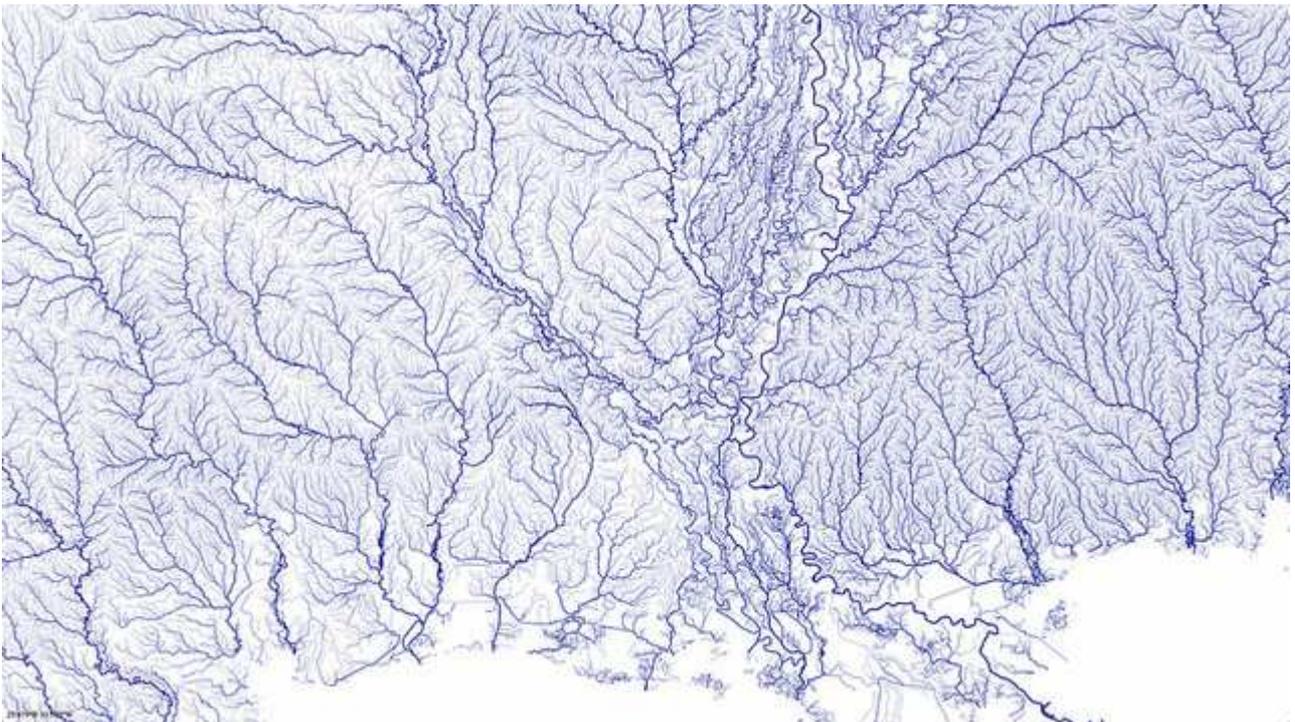


Рис. 9-8-4. Русло реки Миссисипи.



Рис. 9-8-5. Русло реки.

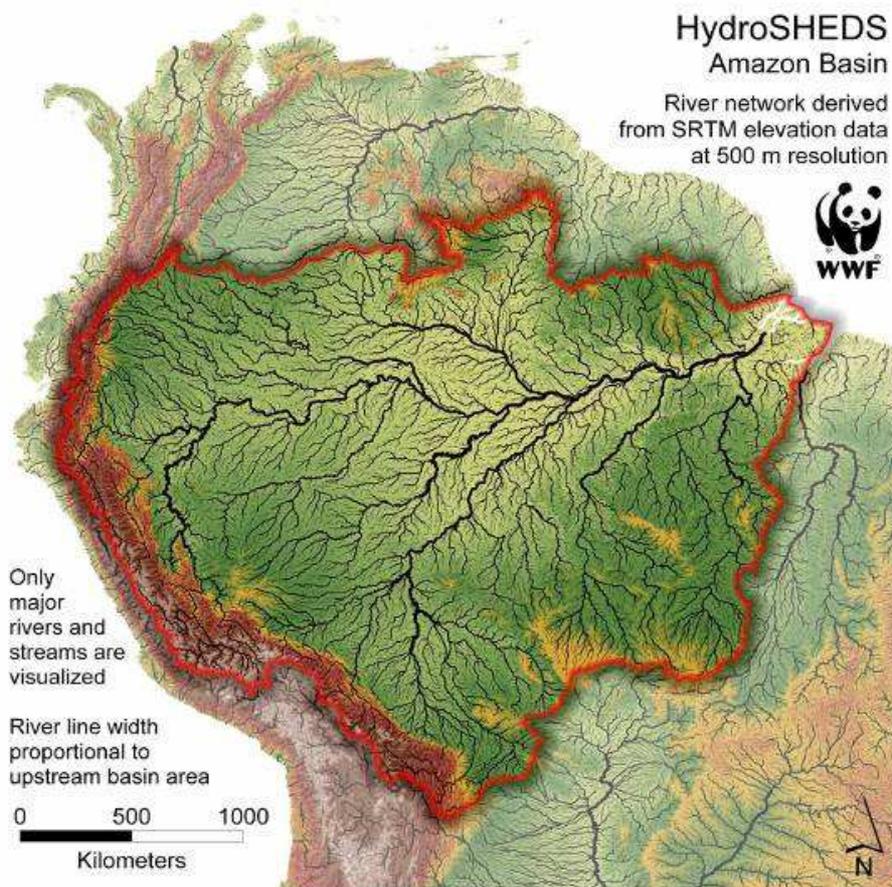
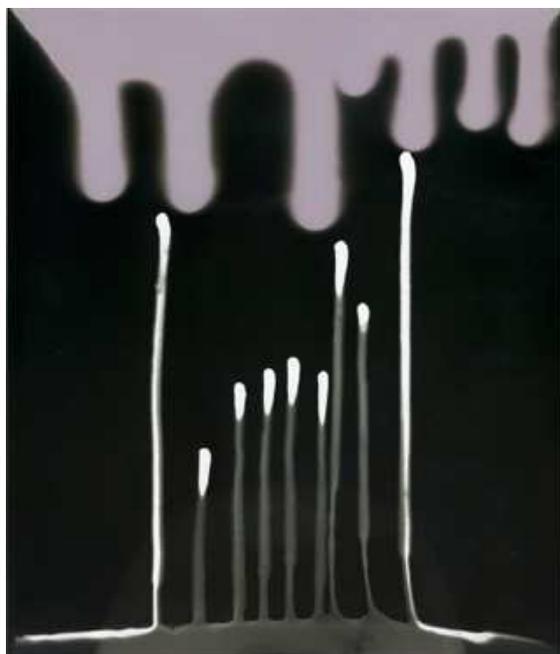


Рис. 9-8-6. Русло реки.

2014-Pierr Cordier (1933-), бельгийский художник. Создает свои картины, хемиграммы «chemigrams» путем нанесения на фотобумагу смеси различных веществ (краска для ногтей, воск, масло и т.д.).



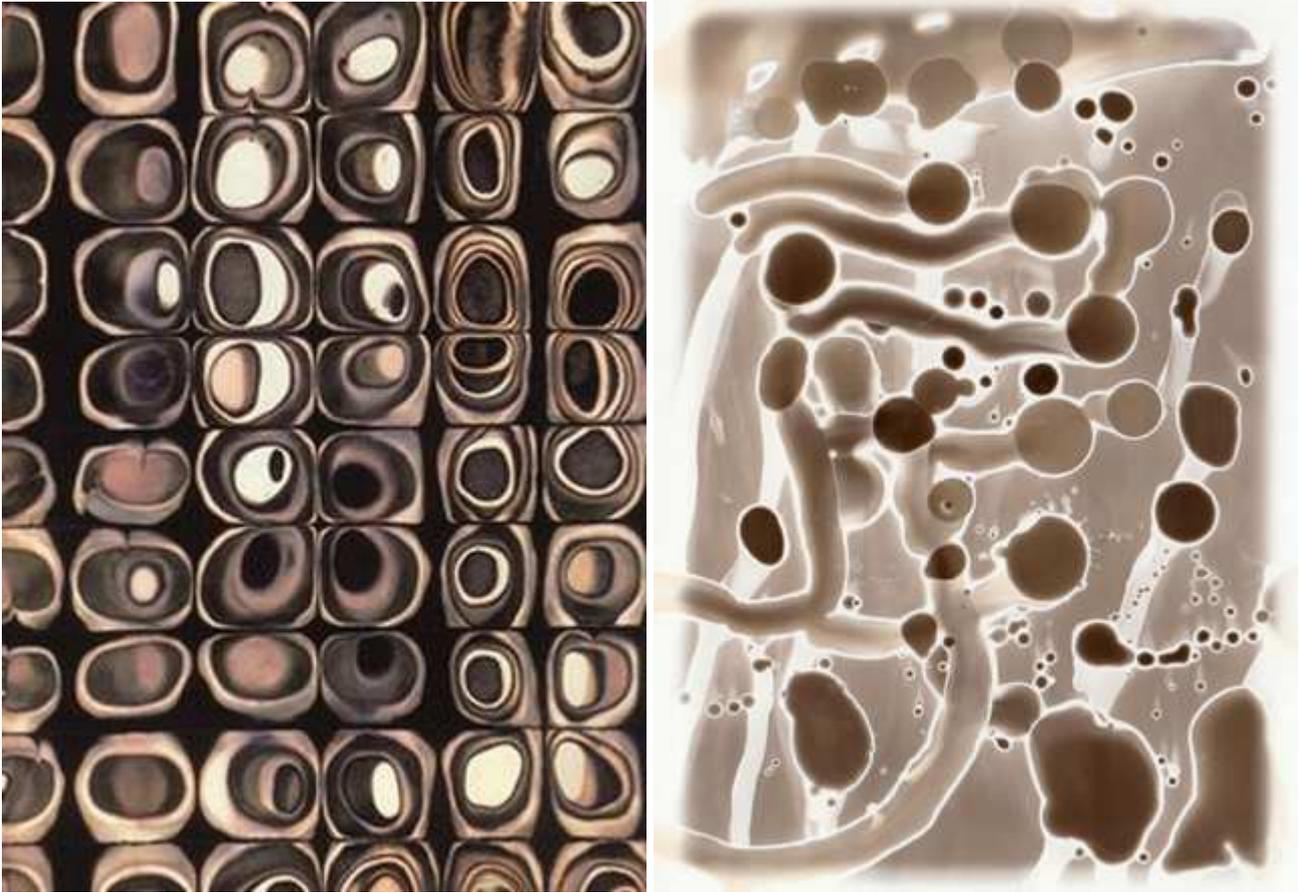


Рис. 9-8-7. Фотографии Pierr Cordier.

---

1986-Смирнов Б.М. Успехи физических наук. 1986. т.149. с.177.

1988-Смирнов Б.М. Проблема шаровой молнии. М. Наука. 1988. 208с. Глава «Фрактальные структуры».

1991-Смирнов Б.М. Физика фрактальных кластеров. М. Наука. 1991. 136с.+

Фрактальные структуры образуются при агрегации макрочастиц или молекул с образованием кластеров, при образовании геля в растворе, при релаксации паров металлов, при агрегации частиц в газе.

---

### 6.3.11 Диффузия в вязкой среде.

**1911-Стефан Ледюк (Stéphane Leduc A.N.)** (1853-1939), французский физик, физиотерапевт из Сорбонны.

Он изучал процессы диффузии и осмоса. Он провел аналогию диффузии с магнитным полем. Положительный полюс это область с повышенной концентрацией вещества. Отрицательный полюс это область с пониженной концентрацией вещества. Он пытался провести эксперименты по выявлению силовых линий поля диффузии.

Тонкий слой соленой воды распространяется на горизонтальной пластине из стекла. Если теперь взять каплю крови, или тушью, и поместите его аккуратно в середине солевого раствора, мы обнаружим, что цветные частицы будут перемещаться вдоль линий диффузионного поля, и, таким образом сформируется карта монополярной области распространения. В следующем эксперименте капнем рядом две капли с разной концентрацией. В одной капле концентрация больше чем в растворе, а в другой капле концентрация меньше чем в растворе. Линии диффузии будут переходить от центра одной капли к центру другой капли.



Рис. 9-8-8. а-Монополярная диффузия. Капля крови в солевом растворе высокой концентрации. б-биполярная диффузия. Два полюса противоположных знаков. В правой части кристаллы соли сформировали гипертонический полюс концентрации, в левой части каплю крови, образующий гипотонический полюс разбавления.

На поверхность стекла наносят 10% раствор желатина, в котором растворено 5% соли. Капнем рядом две капли. Одна капля чистой воды, а вторая капля раствор соли с концентрацией более 5%. Образуется два противоположных полюса по концентрации. Начнется диффузия капель друг к другу и капли сольются. Если капнуть две одинаковые капли крови (туши) рядом в растворе соли с концентрацией более 5%, их линии диффузии отталкиваются друг друга.

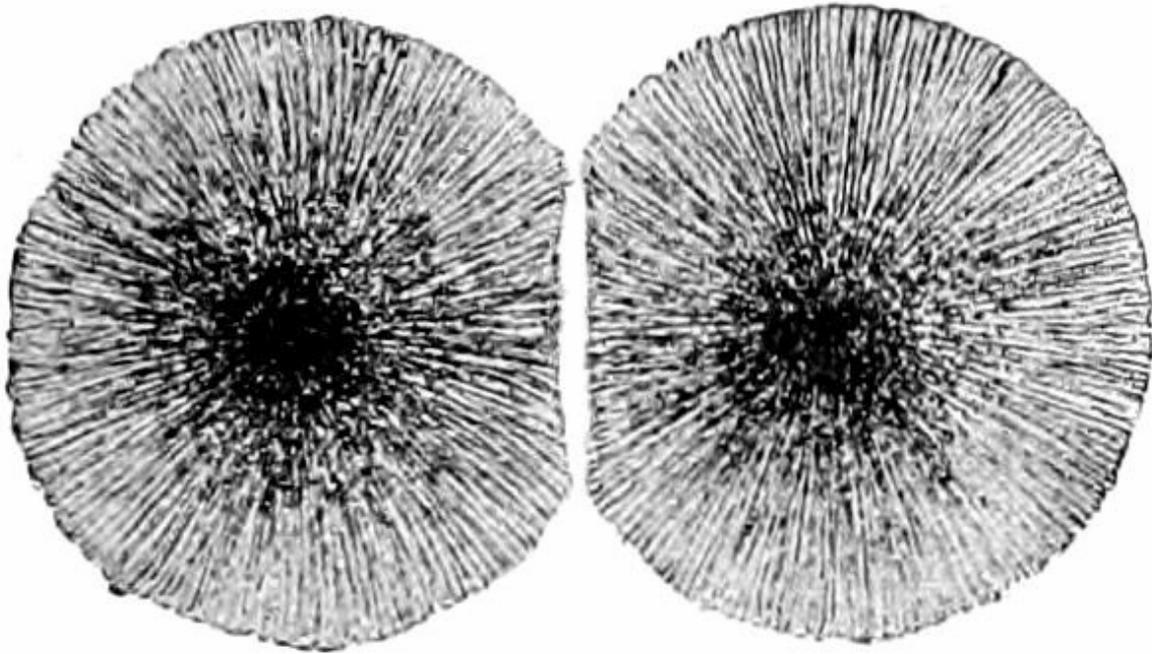


Рис. 9-8-9. Две капли крови в концентрированном растворе соли. Поле диффузии между двумя полюсами одного и того же знака.

---

### 6.3.12 Диффузия при раскапывании большого числа капель.

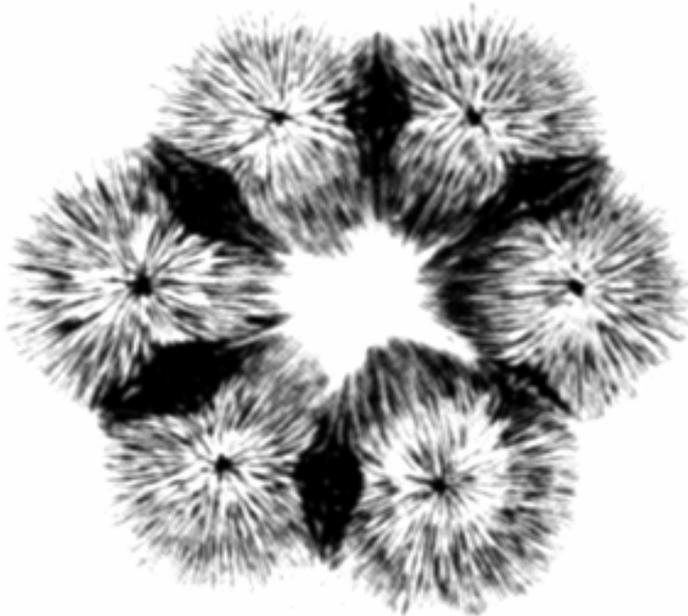


Рис. 9-8-10. Диффузия при раскапывании капель. Шесть отрицательных полюсов это капли туши, а между ними шесть положительных полюсов это капли  $KNO_3$ .

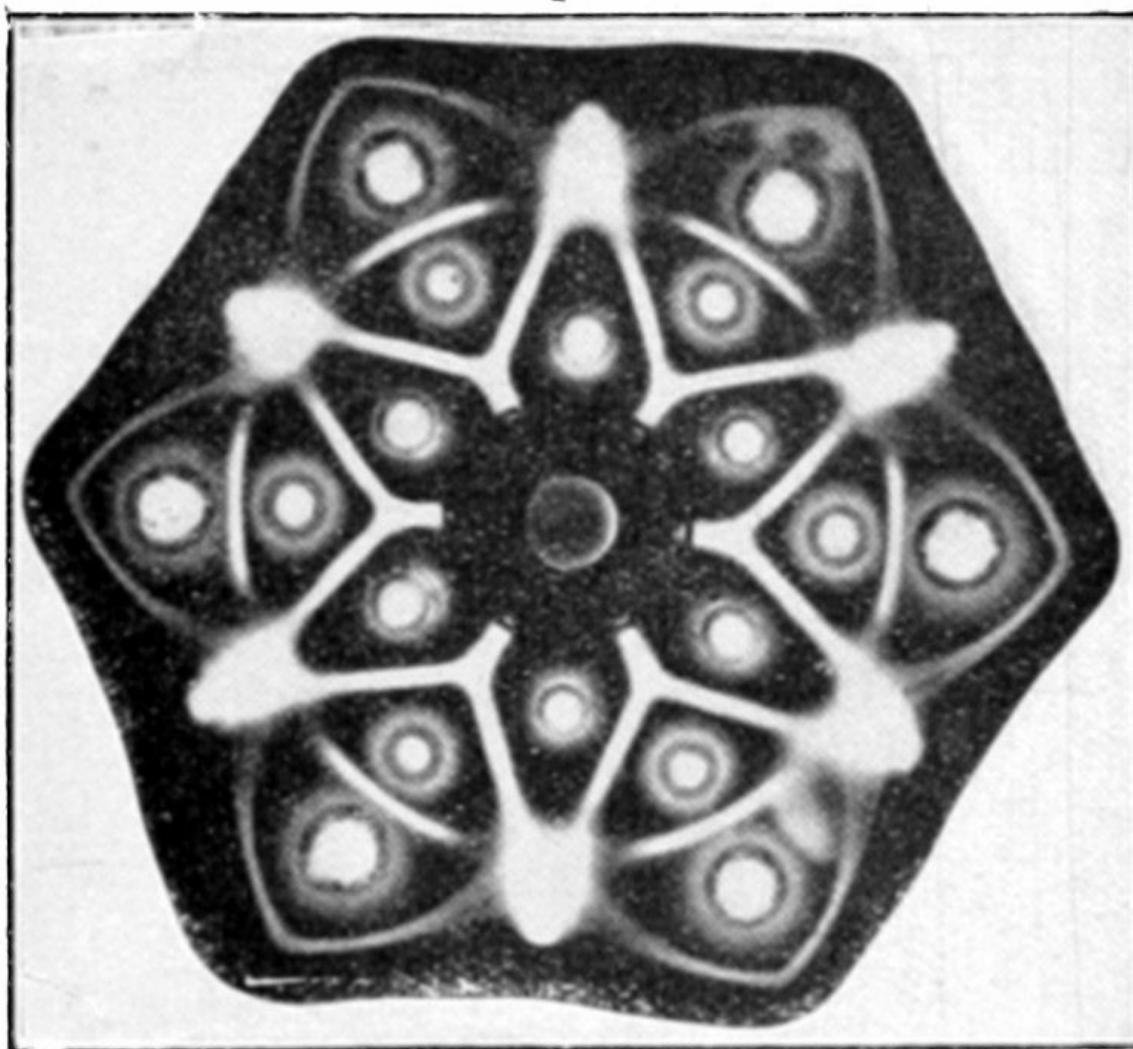
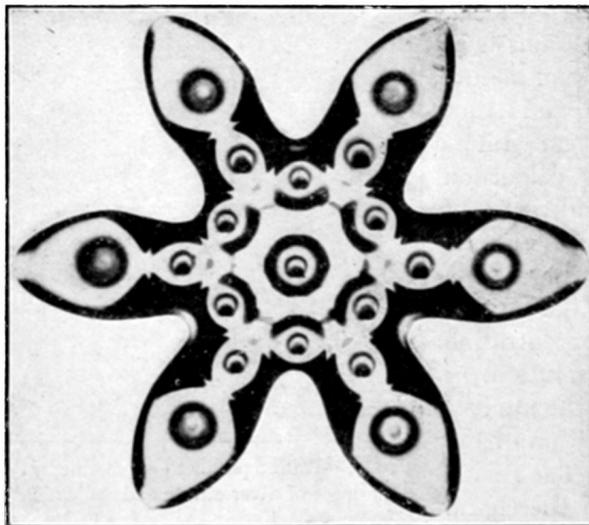
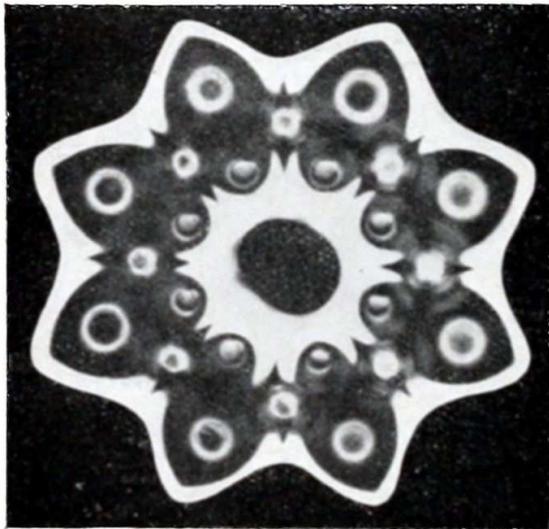


Рис. 9-8-11. Диффузия в желатине каплей концентрированного раствора нитрата серебра и бромида аммония. Вместо воды или солевого раствора на пластине можно использовать 5 или 10% раствор желатина.

Раствор желатина можно подкрасить с помощью салицилата натрия. Если раскапать раствор сульфата железа, то получится фиолетовый узор. Если вместо салицилата натрия использовать ферроцианид калия, то при раскапывании  $\text{FeSO}_4$  образуется синий узор. Желатиновую пленку можно высушить, и использовать как слайд для слайд-проектора, получаются красивые картины.

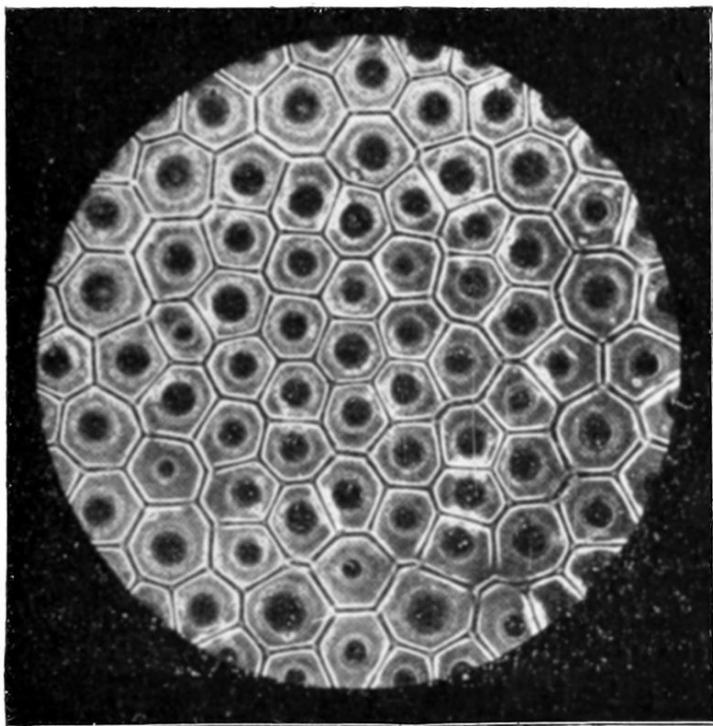


Рис. 9-8-12. В тарелку наносится 5 или 10% слой желатина. Затем наносится много капель ферроцианида калия. Капли наносятся через равные промежутки примерно 5мм. Образуется своеобразная клеточная структура. В каждой ячейке создается двойной поток, поток воды от периферии к центру, и поток красителя от центра к периферии.

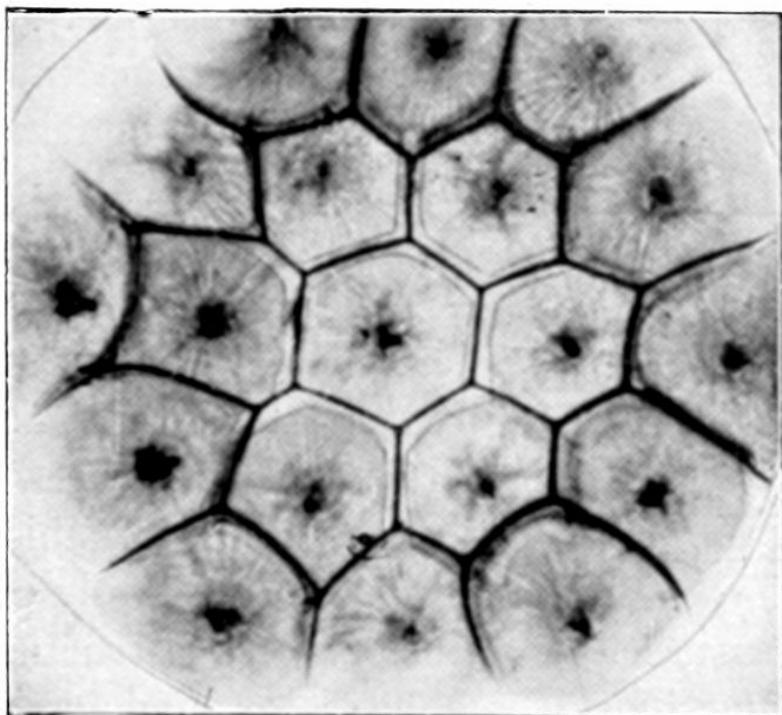


Рис. 9-8-13. Ячейки, образованные цветными каплями концентрированного раствора соли в менее концентрированном растворе соли. Форма и размер клеток зависит от количества и относительного положения исходных капель.

---

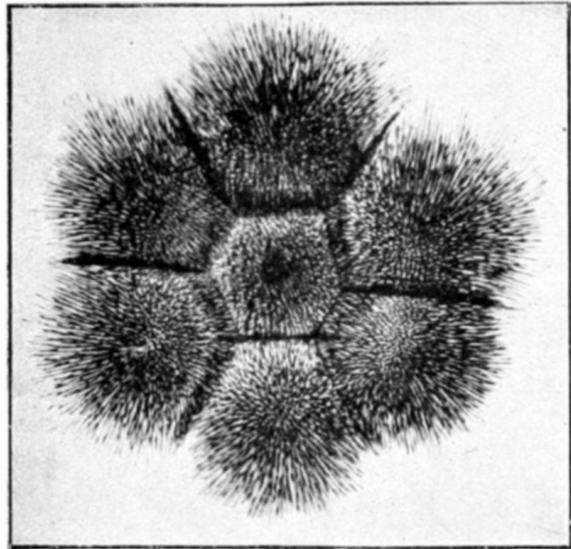
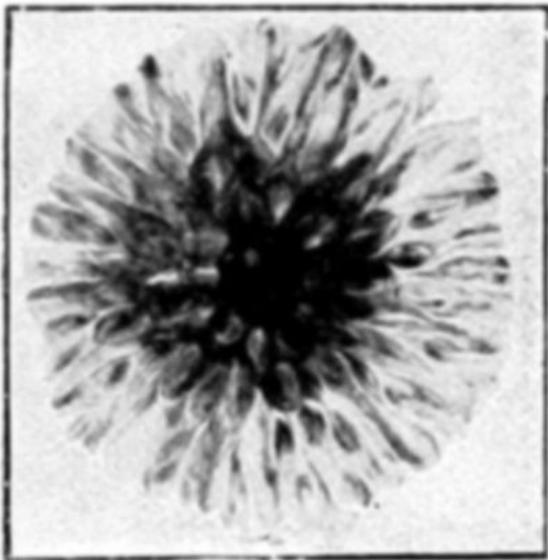


Рис. 9-8-14. Фигура, образованная каплями туши в растворе соли.

---

### 6.3.13 Кристаллизация соли в вязкой среде.

Исследовалась кристаллизация соли. Для замедления кристаллизации в раствор добавили желатин (gelatin or gum).

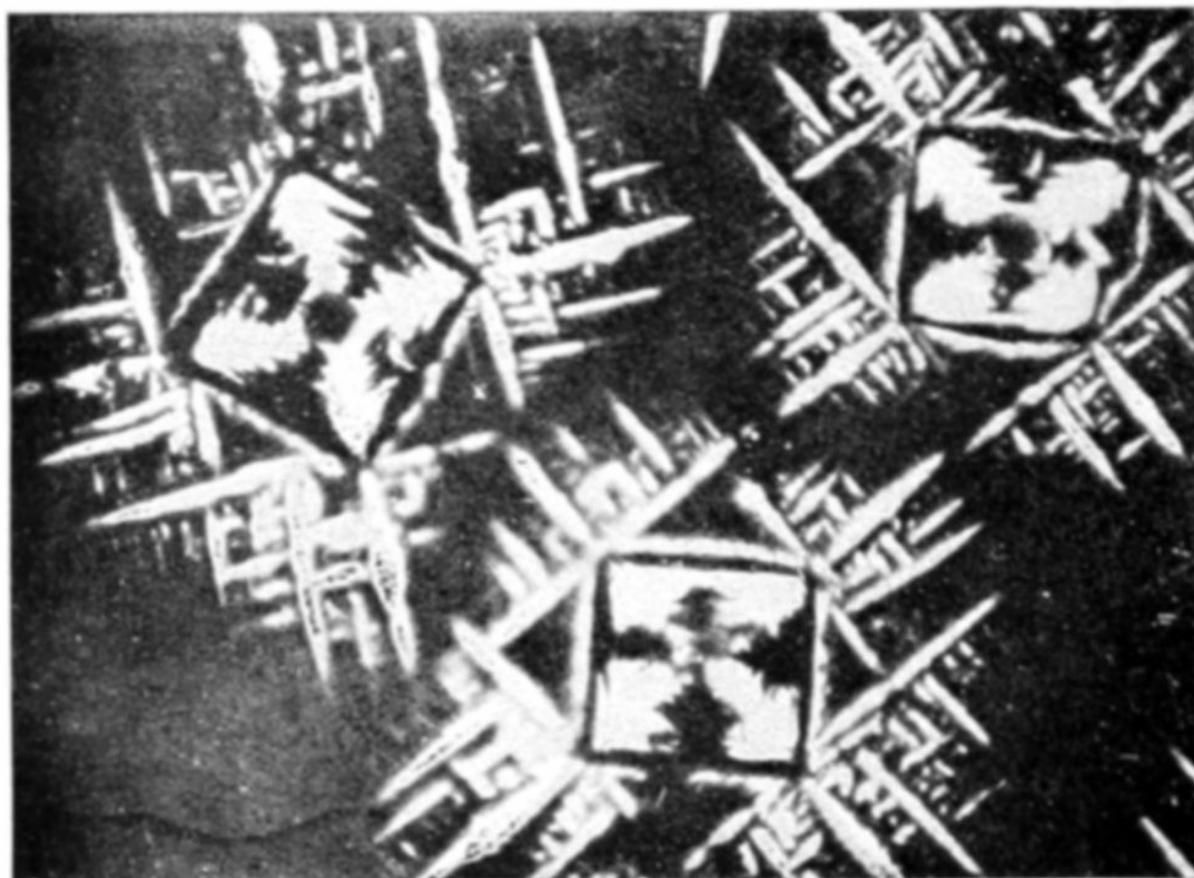
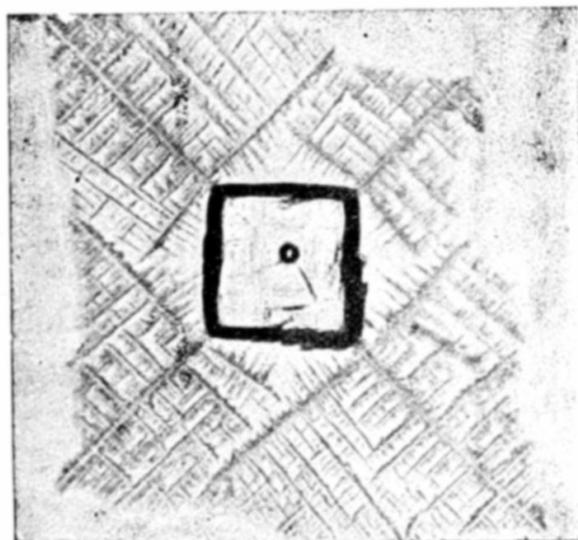


Рис. 9-8-15. Кристаллизация соли в вязком растворе.

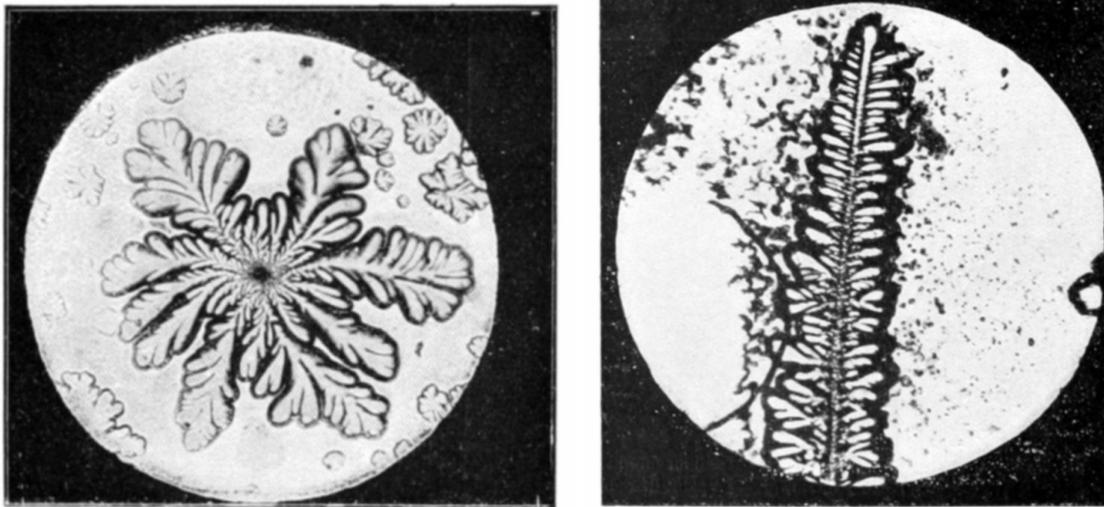


Рис. 9-8-16. Кристаллизация соли (NaCl) и хлорида аммония в коллоидном растворе.

В 1903 году на конгрессе в Angers он высказал предположение, что строение образовавшихся кристаллов может использоваться для определения вещества, находящегося в растворе.

Затем аналогичную работу выполнил Carbonell y Soles (Barcelona), о которой он сделал доклад на International Congress of Medicine at Madrid in 1903,  
1903- Carbonell. Aplicacion de la crystallogenia experimental à la investigacion toxicologica de cas alcaloïdes. 1903.

Используя различные растворы он смог воспроизвести различные формы клеток и органов, которые встречаются в природе.

1910-Leduc Stefane. Theorie physico-chimique de la vie et generations spontanees. Paris, 1910. 202 pages.

1911-Dr. Stéphane Leduc. Mechanism of life. 1911.+

1912- Leduc S.A.N., "La biologie Synthetique".1912. (Синтетическая биология).

---

**1988-A. Lima de Faria.** Evolution without selection. Form and function autoevolution. 1988.

1991-Лима-де-Фариа А. Эволюция без отбора. Автоэволюция формы и функции. Москва. Мир, 1991, 455с.

---

### **Заключение.**

Рассмотрены новые (и старые, давно забытые) методы диагностики заболеваний. Преимущество описываемых методов состоит в простоте и оперативности. С помощью данных методов возможно выявление заболеваний на ранних стадиях. Возможно проведение мониторинга состояния пациентов до и после начала лечения. Возможен индивидуальный подбор лекарств и их дозировка. При дальнейшем изучении и совершенствовании описываемых методов возможна более точная оценка состояния человека.