

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ  
РАСТВОРОВ

УДК 547.458.88

МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЯБЛОЧНОГО ПЕКТИНА  
С L-ФЕНИЛАЛАНИНОМ И L-ГИСТИДИНОМ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

© 2021 г. Р. Х. Мударисова<sup>a,\*</sup>, О. С. Куковинец<sup>b</sup>, С. В. Колесов<sup>a</sup>, И. В. Новоселов<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Российская академия наук, Уфимский научный центр, Уфимский институт химии, Уфа, Россия

<sup>b</sup> Башкирский государственный университет, Уфа, Россия

<sup>c</sup> Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, Россия

\*e-mail: mudarisova@anrb.ru

Поступила в редакцию 25.11.2020 г.

После доработки 15.01.2021 г.

Принята к публикации 16.01.2021 г.

Спектрально изучено комплексообразование яблочного пектина с L-фенилаланином и L-гистидином в водных растворах. Определены стехиометрические составы комплексов и константы устойчивости. Рассчитаны стандартные термодинамические характеристики ( $\Delta H^\circ$ ,  $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta S^\circ$ ) комплексообразования.

Ключевые слова: полисахариды, пектин, аминокислоты, константы устойчивости, комплексообразование, термодинамические параметры

DOI: 10.31857/S004445372109017X

Пектины (ПК) обладают разнообразной биологической активностью и широко используются для создания новых высокоэффективных препаратов, обладающих низкой токсичностью, иммуномодулирующим, антибактериальным, гепатопротекторным действием [1–7]. Изучение взаимодействия ПК с биологически активными соединениями, в частности, аминокислотами (АК) важно для моделирования многих биохимических процессов, а также для синтеза новых многофункциональных биоматериалов. Одним из методов получения подобных материалов является комплексообразование макромолекул полисахаридов с амфифильными соединениями различной природы [8–12]. Известно, что АК широко востребованы в пищевых и фармацевтических производствах в качестве добавок, активных компонентов лекарственных препаратов нового поколения [13–18]. Среди незаменимых АК можно выделить аминокислоты с ароматическим и имидазольным радикалами (фенилаланин, гистидин), которые играют значительную роль в химических и биохимических процессах. Так, фенилаланин (Phe) является кодируемой АК, одной из восьми незаменимых для человека, которые не могут синтезироваться его организмом из других соединений. Phe принимает участие в процессах формирования и стабилизации пространственной трехмерной структуры белков, которая необходима для их корректной работы в организме [19, 20]. Гистидин (His) входит в состав активных

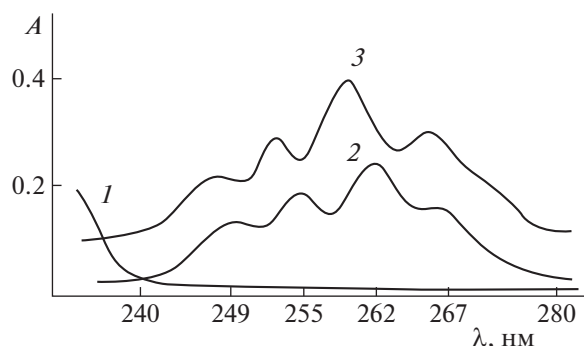
центров многих ферментов и является предшественником биогенного амина – гистамина [13, 21]. Это одна из важнейших аминокислот, которая способствует росту и восстановлению тканей, а также в большом количестве содержится в гемоглобине.

Однако ароматические и гетероциклические АК в составе фармацевтических композиций химически неустойчивы и разрушаются под действием света и влаги, а также сильно агрегируют [19, 20]. В последнее время для стабилизации и предотвращения агрегирования АК предлагается использовать биополимеры [22–24], комплексообразование с которыми может повысить стабильность и биологическую активность полученных продуктов.

Целью данной работы является изучение взаимодействия яблочного пектина с L-фенилаланином и L-гистидином и получение на их основе новых комплексных соединений, обладающих физиологической активностью.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В экспериментах использовали ПК товарной марки Unipectine XPP 240 с молекулярной массой 26000 Да и степенью этерифицирования 66%. Phe, His марки “х.ч.” использовали без дополнительной очистки и высушивали в вакуумном шкафу перед взятием навесок до постоянной массы при 343 К. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C растворов образцов



**Рис. 1.** Электронные спектры поглощения водных растворов ПК (1), Phe (2), смеси ПК и Phe (3);  $C_{\text{ПК}} = 1.0 \times 10^{-4}$  моль/л,  $C_{\text{Phe}} = 1.0 \times 10^{-4}$  моль/л, pH 7.0,  $l = 1.0$  см,  $T = 298$  К.

в  $D_2O$  регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz. ИК-спектры образцов записывали на спектрометре Shimadzu IR-Prestige-21 ( $700\text{--}3600$   $\text{cm}^{-1}$ , вазелиновое масло). Величину удельного вращения измеряли на поляриметре "Perkin-Elmer" (модель 141). УФ-спектры водных растворов соединений снимали в кварцевых кюветах толщиной 1 см на спектрофотометре UV-VIS SPECORD M-40. Кислотность растворов контролировали на pH-метре "АНИОН 4100". Необходимую кислотность раствора создавали растворами HCl и NaOH.

Состав образующихся соединений при взаимодействии ПК с АК определяли спектрофотометрическими методами изомолярных серий и мольных отношений при pH 7.0 [25]. Суммарная концентрация полисахарида и аминокислоты в изомолярной серии составляла  $1 \times 10^{-4}$  моль/л. Молярные отношения [ПК] : [АК] варьировали от 50 : 1 до 1 : 20. В сериях растворов с постоянной концентрацией АК, равной  $1 \times 10^{-4}$  моль/л, концентрацию ПК изменяли от  $1 \times 10^{-5}$  до  $1 \times 10^{-3}$  моль/л. Ионную силу поддерживали постоянной, равной 0.1 моль/л (NaCl, "х.ч.").

По методу мольных отношений [25] спектральные изменения для раствора ПК + АК описываются уравнением:

$$[\text{АК}]_0 / (A - A_0) = 1/(\epsilon - \epsilon_0) + 1/((\epsilon - \epsilon_0)\beta_k[\text{ПК}]),$$

где  $A$  и  $A_0$  – оптические плотности растворов в присутствии и отсутствии ПК,  $[\text{АК}]_0$  – начальная концентрация соответствующей аминокислоты,  $\epsilon$  и  $\epsilon_0$  – молярные экстинкции соответствующего состава,  $\beta_k$  – константа устойчивости, [ПК] – концентрация пектина.

Из графика зависимости  $[\text{АК}]_0 / (A - A_0)$  от  $1/[\text{ПК}]$  по тангенсу угла наклона находили константу устойчивости комплексов.

Тепловые эффекты реакции образования комплексов были вычислены по уравнению Вант-Гоффа в интегральной форме [25]:

$$\Delta H^0 = 4.575(\lg \beta_k^2 / \beta_k^1) / (1/T_1 - 1/T_2).$$

Изменение энтропии вычислено по формуле:

$$\Delta S = (\Delta H - \Delta G) / T,$$

$$\Delta G = -RT \ln \beta_k,$$

где  $\Delta H$  – тепловой эффект реакции,  $\Delta S$  – энтропия реакции,  $\Delta G$  – изменение свободной энергии,  $T$  – средняя температура,  $\beta_k$  – константа устойчивости.

Общая методика получения комплекса ПК-АК: ПК в количестве 5.5 осново-ммоль растворяли в 20 мл воды. АК в количестве 5.5 ммоль растворяли в 20 мл воды и доводили pH до 7.0. К раствору ПК при интенсивном перемешивании прикапывали раствор АК при комнатной температуре. Реакцию проводили в течение 3 ч. По окончании реакции продукт выделяли осаждением этиловым спиртом, переосаждали снова из воды в спирт, осадок отделяли и промывали 3 раза спиртом, затем диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме. Полученные комплексы анализировали на содержание углерода, водорода и азота на анализаторе марки EUKO EA-3000.

ПК–Phe. Выход 83.4%. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3050–2400  $\nu(\text{OH})$ , 3390, 3337  $\nu(\text{N-H})$ , 3049–3028  $\nu(\text{CH-Ar})$ , 1605  $\nu(\text{N-H})$ , 1582  $\nu(\text{C=O в COO}^-)$ , 1144–1019  $\nu(\text{C-O, C-C})$ . УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм: 249, 254, 260, 266. Найдено, %: С 52.13; Н 5.81; N 5.01. Вычислено, %: С 53.45; Н 5.75; N 4.02.  $\alpha_D^{20}$ , ( $\text{H}_2\text{O}$ ): +144.

ПК–His. Выход 85.6%. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3127–3560  $\nu(\text{OH})$ , 1635  $\nu(\text{C=O в COO}^-)$ , 1148–1018  $\nu(\text{C-O, C-C})$ , 1593–1568  $\nu(\text{N=H})$ , 1085  $\nu(\text{N-H})$ . УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм: 206. Найдено, %: С 42.83; Н 5.23; N 11.25. Вычислено, %: С 44.38; Н 5.33; N 11.40.  $\alpha_D^{20}$ , ( $\text{H}_2\text{O}$ ): +99.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

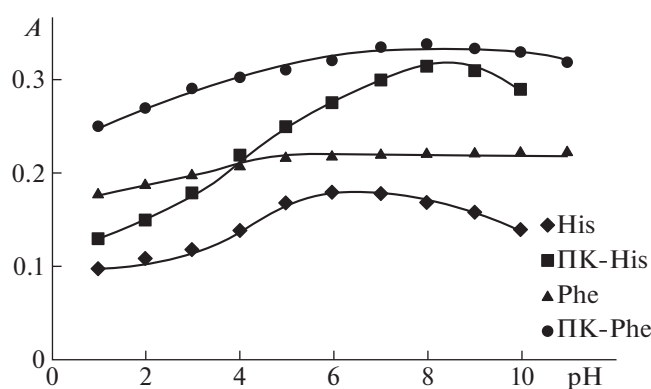
Взаимодействие ПК с АК изучалось методами УФ-, ИК- $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии, поляриметрии и элементного анализа. Были исследованы спектры поглощения АК и смесей АК с ПК в водных растворах при изменении pH среды. УФ-спектр поглощения молекулы Phe характеризуется серией пиков в виде зубцов, где основной максимум приходится на длину волны 262 нм, а остальные полосы поглощения (ПП) с разной степенью разрешения имеют следующие максимумы 249, 255 и 267 нм (рис. 1). Добавление увеличивающихся количеств ПК к раствору Phe приводит к смещению максимума ПП (262 нм) на

**Таблица 1.** Термодинамические характеристики и константы устойчивости комплексов

Образец	$T, K$	$\beta_k \times 10^{-3},$ Л моль $^{-1}$	$\Delta H^\circ,$ кДж/моль	$\Delta S^\circ,$ Дж/(моль К)	$\Delta G^\circ,$ кДж/моль
ПК–Phe	273	$0.6 \pm 0.1$	$-25.7 \pm 2.0$	$-41.6 \pm 2.0$	$-13.5 \pm 1.0$
	297	$0.2 \pm 0.1$			
	313	$0.1 \pm 0.1$			
ПК–His	273	$13.3 \pm 2.0$	$-13.7 \pm 1.0$	$30.6 \pm 1.5$	$-22.7 \pm 1.0$
	297	$11.0 \pm 1.5$			
	313	$6.9 \pm 1.5$			

2 нм в коротковолновую область спектра и значительному увеличению ее интенсивности (рис. 1). Необходимо отметить, что характер спектральных изменений слабо зависит от pH: небольшие изменения происходят при проведении реакции в нейтральной и слабощелочной среде (рис. 2).

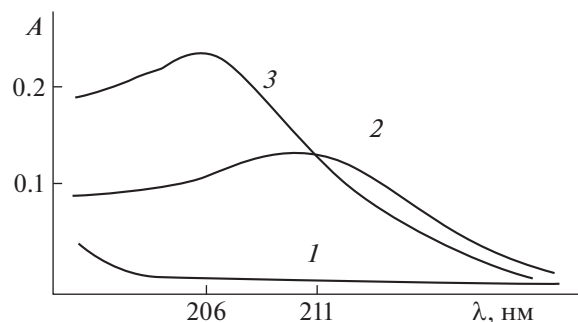
В УФ-спектре His наблюдается одна интенсивная ПП при 211 нм, которая относится к  $n$ - $\pi$ -переходу шестиэлектронной системы ядра [26]. УФ-спектр водных растворов смеси ПК–His в кислой среде (pH 1.0–3.0) практически идентичен спектру His в этих же условиях с незначительным гипсохромным сдвигом полосы поглощения (1 нм), что говорит о слабом взаимодействии при данных значениях pH (рис. 2). Спектральные изменения в растворах наблюдаются, начиная с pH > 4.0, и сопровождаются гиперхромным эффектом и сдвигом полосы поглощения смеси ПК–His в коротковолновую область спектра на 5 нм (рис. 3). Данные изменения в спектрах систем ПК–Phe и ПК–His, согласно [27], могут быть объяснены образованием комплексных соединений.



**Рис. 2.** Зависимости оптической плотности соединений от pH водных растворов Phe, His, ПК–Phe, ПК–His;  $C_{Phe} = 2 \times 10^{-4}$  моль/л,  $C_{His} = 2.0 \times 10^{-5}$  моль/л,  $C_{ПК-Phe} = 2 \times 10^{-4}$  моль/л,  $C_{ПК-His} = 2 \times 10^{-5}$  моль/л 298 К,  $l = 1$  см,  $\lambda$  (ПК–His) = 206 нм;  $\lambda$  (ПК–Phe) = 260 нм.

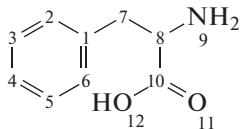
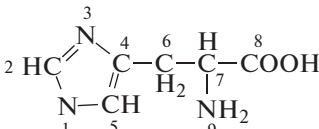
Состав и константу устойчивости образующихся комплексов определяли методами изомольярных серий и мольных отношений при pH 7.0 (табл. 1). Согласно полученным обоими методами результатам, ПК образует с АК комплексы состава 1 : 1. Из табл. 1 видно, что устойчивость комплексов прежде всего зависит от строения АК и температуры процесса. Очевидно, присутствие различных по своему характеру функциональных групп в боковой цепи аминокислот обуславливает изменение эффективного заряда на атоме азота амино-группы, что приводит к перераспределению электронной плотности на данном атоме и отражается на устойчивости образующихся комплексов. Так, для системы ПК–Phe значения величин констант устойчивости, полученные для различных температур, имеют одинаковый порядок и невелики. Тогда как комплекс ПК–His оказался примерно в 20–50 раз более устойчивым, чем ПК–Phe, что обусловлено строением молекулы гистидина, в состав которой входит имидазольное кольцо, в котором атомы азота отличаются электронным окружением. Это влияет на их участие в процессе комплексообразования и может приводить к дополнительной стабилизации комплексного соединения.

Данные ИК-спектров подтверждают это предположение. В ИК-спектре ПК–His по сравнению



**Рис. 3.** Электронные спектры поглощения водных растворов ПК (1), His (2), смеси ПК и His (3);  $C_{ПК} = 2.0 \times 10^{-5}$  моль/л,  $C_{His} = 2.0 \times 10^{-5}$  моль/л, pH 7.0,  $l = 1.0$  см,  $T = 298$  К.

**Таблица 2.** Значения химических сдвигов  $^{13}\text{C}$   $\text{CH}_n$ -групп индивидуальных веществ и их комплексов

№ С	Phe	Комплекс ПК–Phe	$\Delta\delta$ , м.д.	His	Комплекс ПК– His	$\Delta\delta$ , м.д.	
							
C <sup>1</sup>	138.11	135.09	-0.02	—	—	—	
C <sup>2</sup>	129.37	129.37	0	136.17	136.29	0.12	
C <sup>3</sup>	129.11	129.12	0.01	—	—	—	
C <sup>4</sup>	127.69	127.70	0.01	117.06	117.02	0.04	
C <sup>5</sup>	129.11	129.12	0.01	132.55	132.50	0.05	
C <sup>6</sup>	129.37	129.37	0	29.25	28.94	0.31	
C <sup>7</sup>	36.35	36.33	-0.02	55.14	55.05	0.09	
C <sup>8</sup>	56.04	55.99	-0.05	176.30	175.57	0.27	
C <sup>10</sup>	173.89	173.84	-0.03	—	—	—	

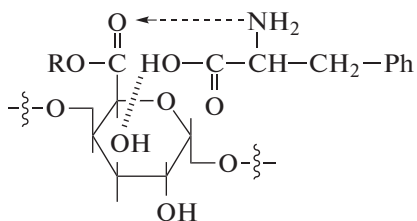
со спектрами нативного пектина и His наблюдаются следующие изменения: резко уменьшается интенсивность ПП в области 3150–3560  $\text{cm}^{-1}$ , характерных для ПП  $\nu(\text{O}-\text{H})$  и при 1741  $\text{cm}^{-1}$  для ПП  $\nu(\text{C}=\text{O})$  пектина. Кроме того, исчезают  $\nu(\text{N}-\text{H})$ -связи в области 3125–3004  $\text{cm}^{-1}$ , уменьшается интенсивность ПП  $\delta(\text{N}-\text{H})$  при 1087  $\text{cm}^{-1}$ , тогда как интенсивность и положение ПП  $\nu(\text{COO}^-)$  His при 1635  $\text{cm}^{-1}$  практически не изменяется. По данным ИК-спектров, в первую очередь, можно предположить, что в координации с полисахаридом участвует азот в положении 3 гетероциклического кольца, о чем свидетельствуют наблюдаемые максимальные изменения в области деформационных колебаний  $\text{N}=\text{CH}$ -фрагмента (1572  $\text{cm}^{-1}$ ) кольца His, ПП которого сдвигается до 1593  $\text{cm}^{-1}$ . Нельзя исключить и дополнительное связывание кислородсодержащих групп ПК с амино-функцией His, что подтверждается сглаживанием полос поглощения  $^+\text{NH}_3$ -группы аминокислоты в области 2300–2800  $\text{cm}^{-1}$ .

В спектре комплекса ПК–Phe ПП  $\nu(\text{C}=\text{O})$  при 1741  $\text{cm}^{-1}$  пектина уменьшается, также уменьшается интенсивность и происходит низкочастотный сдвиг ПП  $\nu(-\text{OH})$  в области 3050–2400  $\text{cm}^{-1}$  и высокочастотный сдвиг  $\nu(-\text{C}-\text{O}-\text{C})$  пиранозного кольца в области 1019–1144  $\text{cm}^{-1}$ . Подтверждением участия амино-функции Phe в комплексообразовании является изменение характера ИК-спектра в области 2400–3600  $\text{cm}^{-1}$ . Исчезают характерные ПП  $\nu(^+\text{NH}_3)$ , появляется ПП  $\nu(\text{N}-\text{H})$  при 3337  $\text{cm}^{-1}$ , а ПП  $\nu(\text{N}-\text{H})$  при 1626  $\text{cm}^{-1}$  сдвигается до 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

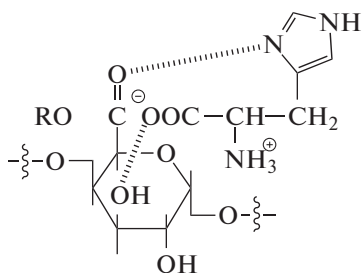
Таким образом, в системах ПК–АК имеет место взаимодействие достаточно сложного харак-

тера, учитывая возможность образования различных типов координационных связей у компонентов. Очевидно, формирование комплексов ПК–АК протекает через координацию одной молекулы аминокислоты и одного углеводного звена полисахарида с образованием между ними межмолекулярных связей с участием кислородсодержащих функциональных групп основной цепи пектина и азотсодержащих групп АК.

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  также подтверждают координацию карбонильных групп пектина с азотсодержащими группами АК (табл. 2). Так, при взаимодействии ПК с Phe в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР наблюдается незначительный сдвиг сигналов всех атомов углеродов ароматического кольца на 0.01–0.03 м.д. Наиболее значительное смещение на 0.05 м.д. можно отметить для атома углерода C8 непосредственно связанного с амино-функцией Phe. Из совокупности спектральных данных следует, что ароматическое кольцо Phe не принимает непосредственного участия в комплексообразовании, но изменяется характер аукохрому у Ar, приводя к существенному гиперхромному эффекту при незначительном гипсохромном сдвиге в электронных спектрах ПК–Phe. Изоэлектрическая точка (pI) Phe равна 5.5, вследствие этого в кислой и слабокислой среде атом азота находится в кватернизированной форме, что снижает его способность к комплексообразованию. В условиях эксперимента при pH 7.0 количество свободной  $\text{NH}_2$ -группы увеличивается и за счет нее образуется малоустойчивый комплекс, структуру которого можно представить следующей схемой:



Как видно из приведенных в табл. 2 данных хим. сдвиги всех ядер  $^{13}\text{C}$  His смещаются в сторону высокого поля. Изменения хим. сдвигов для C2 и C5 гетероцикла His ( $\Delta\delta = 0.12, 0.05$  м.д. соответственно) говорят о координации за счет азота в третьем положении гетероцикла с карбонильной группой полисахарида. Изменения хим. сдвига для C8 на 0.27 м.д. в сильное поле свидетельствуют о возможной координации  $\text{COO}^-$ -группы His, потому что при рН His 7.58, аминокислота существует в виде цвиттер-иона и карбокси-анион вносит вклад в устойчивость комплекса за счет слабого электростатического взаимодействия с гидроксильными группами ПК, как показано на схеме:



По уравнению Вант-Гоффа определены термодинамические параметры процесса комплексообразования. Знак и величина термодинамических параметров, связанных с различными индивидуальными видами взаимодействий в процессах ассоциации с биополимерами, были охарактеризованы в работе [28]. Положительное значение  $\Delta S$  часто считается свидетельством гидрофобного взаимодействия. Взаимодействие через водородные связи между молекулами характеризуется отрицательными значениями  $\Delta S$  и  $\Delta H$ , а электростатическое взаимодействие — положительным значением  $\Delta S$ . Так, комплексообразование Phe с ПК характеризуется отрицательными значениями изменения энтальпии и энтропии, что может быть связано с ограничениями свободы колебательных и вращательных движений молекулы АК при ее взаимодействии с полисахаридом. Вероятно, в связывании ПК с Phe основную роль играют ван-дер-ваальсовы взаимодействия и водородные связи, причем это связывание контролируется энтальпийной составляющей. Отрицательные значения изменения энергии Гиббса свидетельствуют о самопроизвольной реакции комплексообразования между Phe и ПК. Процессы комплексообразования ПК с His характеризуются отрицательными значениями энтальпии и положительными значениями энтропии, т.е. связывание пектина с аминокислотой является энтальпийно-энтропийно благоприятным ( $\Delta H^\circ < 0, \Delta S^\circ > 0$ ) (табл. 1). Видимо, в случае комплексообразования ПК с His основной вклад вносят не только электростатические силы и водородные связи, но и гидрофобные взаимодействия.

Синтезированные соединения были выделены путем осаждения спиртом из водного раствора, очищены и исследованы спектральными методами. Все полученные комплексные соединения хорошо растворимы в воде и практически нерастворимы в спирте, ацетоне, эфире. Об изменении качественного состава продуктов комплексообразования также свидетельствует изменение величины удельного угла вращения полученных полимерных комплексов. Продукты взаимодействия ПК с АК имеют удельные углы вращения, существенно отличающиеся от  $\alpha_D^{20}$  исходного полисахарида.

Таким образом, спектральными методами показано образование межмолекулярных комплексов яблочного пектина с аминокислотами — L-фенилаланином и L-гистидином за счет взаимодействия гидроксильных и карбонильных групп полисахарида с аминами АК и дополнительной стабилизации посредством слабых водородных связей. Показано, что образование молекулярных комплексов состава 1 : 1 для системы ПК—Phe контролируется только энтальпийной составляющей ( $\Delta H^\circ < 0, \Delta S^\circ < 0$ ), а связывание ПК с His энтальпийно-энтропийно благоприятно ( $\Delta H^\circ < 0, \Delta S^\circ > 0$ ). Полученные результаты подтверждают образование “мягких” комплексов, что принципиально важно при создании лекарственных полимерсодержащих препаратов с быстрым высвобождением действующего компонента из комплексного соединения. Пектины, модифицированные Phe и His могут быть предложены в качестве лекарственных средств пролонгированного действия и активных пищевых добавок.

Статья подготовлена в рамках выполнения программы ФНИ государственных академий на 2013–2020 гг. Гос. задание № АААА-А20-120012090024-5. Анализы (измерения и расчеты) выполнены на оборудовании ЦКП “Химия” УфИХ РАН и РЦКП “Агидель” УФИЦ РАН.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Донченко Л.В., Фирсов Г.Г. Пектин: основные свойства, производство и применение. М.: Де Ли, 2007. 276 с.
2. Кайшева Н.Ш., Кайшев А.Ш. Фармакохимические основы применения пектинов и альгинатов. Пятигорск: РИА-КМВ, 2016. 260 с.



3. *Thakur B.R., Singh R.K., Handa A.K.* // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 1997. V. 37. P. 47. <https://doi.org/10.1080/10408399709527767>
4. *Хотимченко Ю.С., Одинцова М.В., Ковалев В.В.* Полисорбовит. Томск: Изд-во НТЛ, 2001. 132 с.
5. *Минзанова С.Т., Миронов В.Ф., Выштакалюк А.Б. и др.* // Докл. АН. 2013. Т. 452. № 2. С. 177. <https://doi.org/10.1134/S0012500813090048>
6. *Патова О.А., Головченко В.В., Оводов Ю.С.* // Изв. АН. Сер. Хим. 2014. Т. 63. № 9. С. 1901. <https://doi.org/10.1007/s11172-014-0681-9>
7. *Sriamornsak P.* // Silpakorn University International J. 2003. V. 3. P. 206. <https://www.researchgate.net/publication/215872059>.
8. *Mударисова R., Kukovinets O., Sagitova A., Novoselov I.* // Biointerface Recherche in Applied Chemistry. 2020. V. 10. № 4. P. 5724. <https://doi.org/10.33263/BRIAC104.724732>
9. *Васильева С.Ю., Левданский А.В., Казаченко А.С. и др.* // Журн. Сибирского федерального ун-та. Серия: Химия. 2016. Т. 9. № 3. С. 318. <https://doi.org/10.17516/1998-2836-2016-9-3-318-325>
10. *Мударисова Р.Х., Бадькова Л.А., Фатыхов А.А. и др.* // Журн. физ. химии. 2008. Т. 82. № 8. С. 1566. <https://doi.org/10.1134/S003602440808027X>
11. *Aree T., Arunchai R., Koonrugsa N.* // Amarawan Intasiri Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 2012. V. 96. P. 736. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.07.049>
12. *Григорьев Т.Е., Гринберг Н.В., Гринберг В.Я. и др.* // Высокомолекуляр. соединения. Сер. А. 2007. Т. 49. № 6. С. 969. <https://doi.org/10.1134/S0965545X0706003X>
13. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Медицина, 1984. Т. 2. 405 с.
14. *Ляпина Л.А., Оберган Т.Ю., Григорьева М.Е., Майстренко Е.С.* // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 16. Биология. 2013. № 2. С. 3. <https://doi.org/10.3103/S0096392513030073>
15. *Stief T.W.* // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2007. V. 13. № 2. P. 146.
16. *Смирнов В.С., Зарубаев В.В., Анфимов П.М., Штро А.А.* // Вопросы вирусологии. 2012. № 3. С. 23.
17. *Бушов А.В., Тен Э.В., Логинов Г.П.* // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. Казань. 2005. Т. 180. С. 21.
18. *Галочкин В.А., Малиненко П.Е., Майстров В.И.* // Сб. науч. тр. ВНИИФБиП с.-х. животных. 2005. Т. 24. С. 97.
19. *Якубке Х.Д., Ешкайт Х.* Аминокислоты, пептиды, белки. М.: Мир, 1985. 82 с.
20. *Хазова О.А.* Аминокислоты. М.: Предтеча, 2010. 64 с.
21. *Болотин С.Н., Буков Н.Н., Волынкин В.А., Панюшкин В.Т.* Координационная химия природных аминокислот. М.: Изд. ЛКИ, 2008. 240 с.
22. *Samra S., He F., Bhamhani A. et al.* // J. of Pharmaceutical Sciences 2010. V. 99. № 6. P. 2800. <https://doi.org/10.1002/jps.22053>
23. *Brewster M.E., Hora M.S., Simpkins J.W., Bordor N.* // Pharm. Res. 1991. V. 8. № 6. P. 792. <https://www.researchgate.net/publication/21092840>
24. *Serno T., Geidobler R., Winter G.* // Advanced Drug Delivery Rev. 2011. V. 63. P. 1086. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.08.003>
25. *Булатов И.П., Калинин М.И.* Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. Л.: Химия. 1986, 432 с.
26. *Tang S.H., Huang J.B.* // Acta Chim. Sinica. 2001. V. 59. P. 1258.
27. *Эндрюс Л., Кифер Р.* Молекулярные комплексы в органической химии. М.: Мир, 1967. 206 с.
28. *Ross P.D., Subramanian S.* // Biochemistry. 1981. V. 20. P. 3096.