

УДК 544.77.023.523

## КРИСТАЛЛИЗАЦИИ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ ИЗ ПРОТОТИПА ПЛАЗМЫ КРОВИ В ПРИСУТСТВИИ НЕОРГАНИЧЕСКИХ И ОРГАНИЧЕСКИХ ПРИМЕСЕЙ

© 2019 г. О. А. Голованова<sup>1,\*</sup><sup>1</sup>Омский государственный университет, Омск, Россия

\* E-mail: golovanoa2000@mail.ru

Поступила в редакцию 24.08.2017 г.

После доработки 17.11.2017 г.

Принята к публикации 07.12.2017 г.

Представлены результаты исследований процессов кристаллизации в растворах, моделирующих состав плазмы крови человека. Установлено, что полученные твердые фазы состоят из ОН-дефицитного водосодержащего карбонатапатита. Исследовано влияние примесей (ионов магния и глутаминовой кислоты) на процесс кристаллизации фосфатов кальция. Выявлено, что присутствие добавок в модельном растворе влияет на фазовый состав образцов. Изучена растворимость синтетических образцов в растворах разной природы и в препарате Верапамил. Установлены кинетические характеристики данного процесса, показана зависимость скорости растворения от условий лабораторных экспериментов.

DOI: 10.1134/S0023476119030093

### ВВЕДЕНИЕ

За последние годы увеличился процент патогенного минералообразования в кровеносных сосудах, сердечных клапанах, стентах и грудных имплантатах [1–9]. Это связано с рядом факторов экзогенного и эндогенного характера. Плазма крови представляет собой воду, содержащую главным образом растворенные соли и белки. Химический состав растворимых в плазме крови веществ относительно постоянен, растворимые вещества плазмы составляют около 10% массы крови, из них на долю белков приходится около 7%, на долю неорганических солей – 0.9%, остальную часть образуют небелковые органические соединения [10, 11]. В плазме имеются белки, обеспечивающие иммунитет (иммуноглобулины), и белки, участвующие в свертывании крови. Неорганические компоненты плазмы представлены макро- и микроэлементами, неорганический состав плазмы крови достаточно хорошо изучен (табл. 1). В крови постоянно содержится некоторое количество свободных аминокислот (АК). Почти пятую часть содержащихся в плазме АК составляют аланин и глутаминовая кислота (ГК). На сегодняшний день имеются достаточно обширные данные о составе плазмы крови, что позволяет проводить моделирование процессов, протекающих в исследуемой среде [12, 13].

По результатам исследования поражения коронарных артерий авторами [14] выделены три

независимые фазы атеросклеротического поражения коронарных артерий, сопряженные с кальцификацией атеросклеротической бляшки: фиброзные участки бляшки с незначительным содержанием липидов; заключительная стадия формирования некротических очагов; кровоизлияние и тромбообразование. Кальцификаты указанных зон атеросклеротической бляшки имеют собственные характерные морфологические и композиционные особенности. Единственной кристаллизованной фазой кальцификатов является гидрок-

**Таблица 1.** Минеральный состав плазмы крови человека [10]

Ион	Среднее значение концентрации (ммоль/л)
Ca <sup>2+</sup>	2.35
Na <sup>+</sup>	143
K <sup>+</sup>	4.35
Mg <sup>2+</sup>	0.95
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	0.04
Cl <sup>-</sup>	103
CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	0.45
CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	26
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	1.3

**Таблица 2.** Концентрация используемых добавок

Добавка	Концентрация, ммоль/л		
	$C_{\text{физ}}$	$C_{\text{физ3}}$	$C_{\text{физ5}}$
Глутаминовая кислота	0.110	0.330	0.550
Магний-ионы	$C_{\text{физ2}}$ 1.9	$C_{\text{физ4}}$ 3.8	

Примечание.  $C_{\text{физ}}$  – физиологическая концентрация,  $C_{\text{физ5}}$  – превышающая  $C_{\text{физ}}$  в 5 раз.

сиапатит, а начальной стадией петрификации являются скопления микро- и наночастиц гидроксипапатита, при этом механизмы их формирования в толще атеросклеротической бляшки и на поверхности при тромбогенезе различны. Не исключено, что минерализация участков, контактирующих с кровью, является пассивным физико-химическим процессом. Соотношение Са/Р в кальцификатах по данным [14–19] варьирует в значительных пределах. В матричных везикулах это соотношение может быть около 0.66, а в зрелом апатите доходит до 2. Размер кристаллов в процессе созревания биоапатита увеличивается от наноразмерных до 100 и более микрон.

Патогенный апатит не имеет такой тесной связи с обменными процессами в организме, как физиогенный. Таким образом, кристаллохимия природного неорганического апатита невероятно сложна, а структура биоапатита имеет ряд дополнительных особенностей, при этом минерализация тканей изучена недостаточно.

Именно из-за кальцификации сроки функционирования трансплантатов сердечных клапанов ограничены. В связи с этим возникла необходимость в исследовании механизма инициации кальциноза как коллагеновых и мышечных тканей, так и трансплантатов клапанов сердца с целью разработки способов его предотвращения.

Цель работы – изучение кристаллизации фосфатов кальция из прототипов плазмы крови человека в присутствии неорганических и органических добавок, исследование их свойств.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Выбор исходных реагентов и их соотношение в растворе определялись таким образом, чтобы концентрации ионов и ионная сила раствора были максимально приближены к параметрам моделируемой системы плазмы крови человека (табл. 1).

В качестве исходных реагентов использовали соли марки ч.д.а. и х.ч. и дистиллированную воду. Для каждой серии экспериментов были приготовлены растворы, содержащие катионы и анионы, при совместном присутствии которых в данных условиях не образуются малорастворимые соединения. В каждом растворе проводили кор-

ректировку рН до физиологического значения ( $7.4 \pm 0.01$ ) путем добавления 30%-ного раствора NaOH или HCl (конц.). После смешения эквивалентных объемов получали раствор с заданным пересыщением и рассчитанной концентрацией компонентов. Кристаллизация твердой фазы осуществлялась в течение разных промежутков времени (от 2 до 12 нед) при варьировании исходного пересыщения ( $S = 5, 10, 25, 50, 100$ ). Все образцы во время синтеза находились в шкафу БИАТРОН при температуре  $36.6^\circ\text{C}$ , соответствующей организму человека.

После вызревания осадка под маточным раствором через определенные временные промежутки твердую фазу отделяли от раствора фильтрованием, высушивали при температуре  $\sim 80^\circ\text{C}$  до постоянной массы и полного удаления химически несвязанной воды, взвешивали и исследовали с применением группы физико-химических методов.

Для исследования влияния органических и неорганических добавок в модельную систему вводили выбранные с учетом биохимии плазмы крови человека и физиологической нормы ( $C_{\text{физ}}$ ) следующие добавки: ГК и ионы магния, а также с концентрацией выше физиологической нормы: ионы магния (2 и 4 раза), ГК (3 и 5 раз). Выбранные концентрации добавок представлены в табл. 2.

Синтетические твердые фазы исследовали с применением комплекса физико-химических методов. Рентгенофазовый анализ (РФА) осадков проводили методом порошковой дифрактометрии (D8 Advance, Bruker; программа TOPAS 3.0 (Bruker)). Количественный фазовый анализ поликомпонентных образцов, расчет размеров кристаллитов (областей когерентного рассеяния (ОКР)) и идентификацию фаз выполняли с применением базы данных ICDDPDF для порошковой дифракции. Съемку ИК-спектров осуществляли с помощью предварительного таблетирования исходных твердых фаз с KBr (ИК-фурье-спектрометр IRPrestige21, “Shimadzu”). Газообменный потенциометрический метод использовали для определения общего содержания углерода в синтезированных биомиметических аналогах апатитов кардиолитов. Метод основан на прокаливании навески в токе кислорода при температуре  $1250\text{--}1300^\circ\text{C}$  и последующем поглощении образующегося углекислого газа раствором гидроксида калия на газоанализаторе.

В жидкости, отделенной от осадка, определяли остаточное содержание кальция [РД 52.24.40394] и фосфатов [ГОСТ 1830972].

Кинетику растворения полученных твердых фаз изучали в 0.9%-ном растворе NaCl, трис-буфере и препарате Верапамил (представитель группы антагонистов кальция, Ирбитский ХФЗ, Россия). Измерения проводили в термостатируе-

мой ячейке при 37°C в течение 2 ч при постоянном объеме жидкой фазы и перемешивании. В ходе эксперимента контролировали pH и pCa. На основе экспериментальных данных получены кинетические кривые и проведена их математическая обработка по алгоритму, описанному в [20].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

*Результаты исследования твердых фаз без добавок.* Результаты РФА показали, что все образцы, полученные в среде модельного раствора плазмы крови человека при варьировании пересыщений и времени синтеза, представляют собой плохо окристаллизованный апатит (рис. 1). Установлены значения параметра  $a$  полученного апатита (9.41–9.48 Å; табл. 3), они близки к значению схожего по параметрам стехиометрического апатита ( $a = 9.418$ ,  $c = 8.884$  Å, JCPDS N 9-432) или больше него. Из таблицы видно, что полученные значения параметра  $c$  (6.874–6.894 Å, табл. 3) могут быть как ниже, так и выше значения, характерного для стехиометрического апатита. Размер ОКР вдоль [001] составляет 18–28 нм. Установленные размеры кристаллитов и значения параметров элементарной ячейки характерны для нестехиометрических водосодержащих биологических карбонатапатитов [21].

ИК-спектры полученных образцов (рис. 2) содержат полосы поглощения, относящиеся к фосфатным группам (1105, 1070, 1040, 975, 610, 570 и 480  $\text{см}^{-1}$ ).

Все полученные спектры содержат интенсивные и одновременно широкие полосы поглощения, относящиеся к воде ( $\sim 1600$   $\text{см}^{-1}$ ), деформа-

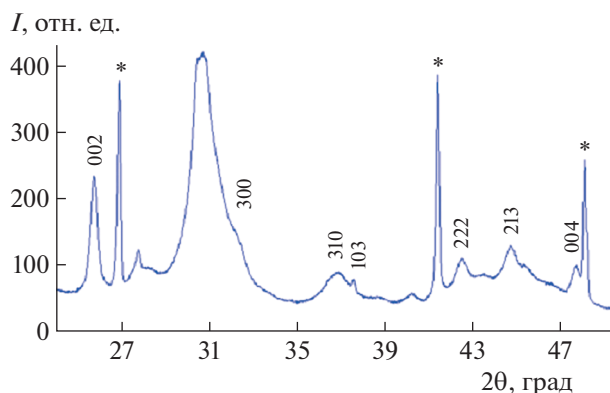


Рис. 1. Дифрактограмма синтезированного апатита ( $S = 25$ , время эксперимента 10 недель).

ционные колебания (3300–3500  $\text{см}^{-1}$ ), валентные колебания и слабые полосы гидрофосфат-иона (875  $\text{см}^{-1}$ ). Все спектры также содержат полосы, относящиеся к карбонат-иону В-типа (1420 и 1460  $\text{см}^{-1}$ ). Видно, что полосы гидроксил-иона (640 и 3570  $\text{см}^{-1}$ ) на всех спектрах отсутствуют. Следовательно, результаты ИК-спектроскопии подтверждают близость синтезированных апатитов к биологическим ОН-дефицитным водосодержащим карбонатапатитам [21].

Результаты экспериментов позволяют сделать вывод и о влиянии экспериментальных условий (пересыщение, время эксперимента) на содержание карбонат-иона в апатите (рис. 1, табл. 3). Из анализа следует, что при пересыщении 50 и 100 увеличение времени эксперимента с 2 нед. до 10 ведет к увеличению содержания карбонат-

Таблица 3. Концентрация карбонат-ионов, параметры элементарной ячейки и размеры ОКР синтезированных апатитов

Образец		$\text{CO}_2/\text{CO}_3^{2-}$ , мас. %	$a$ , Å	$c$ , Å	Размеры ОКР вдоль [001], нм
Пересыщение	Время, нед.				
25	8	3.3/4.50	9.45	6.890	18
	10	3.19/4.35	9.41	6.889	21
	12	3.18/4.34	9.44	6.894	21
50	2	1.49/2.03	9.42	6.878	22
	4	1.78/2.43	9.44	6.884	24
	8	3.55/4.84	9.46	6.886	20
	10	4.06/5.54	9.43	6.889	20
	12	2.98/4.06	9.46	6.888	23
100	2	1.26/1.72	9.47	6.868	27
	4	1.46/1.99	9.48	6.874	28
	8	1.95/2.66	9.46	6.881	24
	10	2.61/3.56	9.45	6.886	24
	12	2.02/2.75	9.48	6.882	27

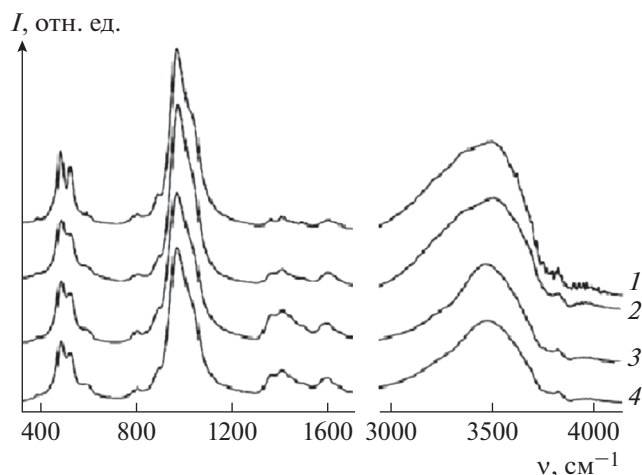


Рис. 2. ИК-спектры синтезированных образцов (пересыщение – 50, время эксперимента: 1 – 2, 2 – 4, 3 – 10, 4 – 12 нед.).

ионов с 2.03–1.72 до 5.54–3.56 мас. % соответственно. А увеличение времени эксперимента до 12 нед. ведет к уменьшению содержания карбонат-ионов от 4.35, 5.54 и 3.56 до 4.34, 4.06 и 2.75 мас. % соответственно. При времени эксперимента 10 нед. видим, что максимальную концентрацию карбонат-ионов содержат апатиты, синтезированные при пересыщении, равном 50. Следовательно, максимальное количество карбонат-ионов (5.54 мас. %) соответствует апатиту, синтезированному при пересыщении 50 в течение 10 нед.

Изучение растворения проведено для моделирования пассивной резорбции твердых фаз в организме человека. Для этого были выбраны пробы с пересыщением 5, 10, 50 и временем синтеза от 4 до 8 нед.

Таблица 4. Скорость растворения образцов в разных растворителях

Образец		0.9%-ный раствор NaCl	Трис-буфер	Верапамил
Время синтеза, недели	Пересыщение	$v$ , ммоль/(л мин)		
4	5	0.264	0.184	0.161
	10	0.345	0.152	0.454
	50	0.227	0.144	0.477
8	5	0.144	0.178	0.376
	10	0.285	0.142	0.265
	50	0.151	0.114	0.432

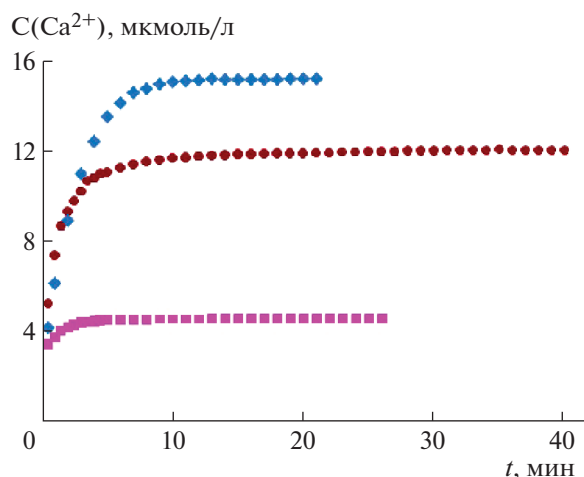


Рис. 3. Кинетическая кривая растворения  $C(\text{Ca}^{2+}) = f(t)$  в 0.9%-ном растворе NaCl образца со временем синтеза 8 нед. и пересыщением:  $\blacklozenge$  – 5,  $\bullet$  – 10,  $\blacksquare$  – 50.

В результате получены кинетические кривые  $C(\text{Ca}^{2+}) = f(t)$  (рис. 3, в качестве примера для 0.9%-ного раствора NaCl), из которых видно, что основное насыщение раствора ионами кальция наблюдается на десятой минуте и зависит от начального пересыщения модельного раствора плазмы крови.

Математическая обработка полученных кинетических зависимостей по алгоритму, описанному в [20], позволила определить скорость растворения твердых фаз (табл. 4). Сравнение действия трех растворителей на стадии резорбции твердых фаз выявило, что наибольшая скорость растворения характерна для препарата Верапамил.

*Результаты исследования твердых фаз, полученных с участием ГК.* По результатам РФА твердых фаз, полученных в присутствии ГК, выявлено, что фазовый состав по сравнению с беспримесными фазами изменяется (рис. 4), кроме карбонатгидроксилапатита (КГА) на дифрактограммах присутствуют пики, характерные для фазы витлокита (пики по шкале  $2\theta$ : 17.4; 30.2; 33.7). Но для образцов, полученных с максимальной концентрацией ГК, фаза витлокита отсутствует и идентифицируется только фаза КГА. Для уточнения состава и структуры образцов, полученных в присутствии ГК, использован метод ИК-спектроскопии (рис. 5). В ИК-спектре всех исследованных образцов в области 450–700  $\text{cm}^{-1}$  проявляется деформационное колебание O–P–O в  $\text{PO}_4^{3-}$ , в области 900–1200  $\text{cm}^{-1}$  – валентное колебание P–O в  $\text{PO}_4^{3-}$ . Области 1500–1650 и 2700–2250  $\text{cm}^{-1}$  определяют деформационными колебаниями аминогруппы, что подтверждает адсорбцию АК на поверхности твердой фазы.

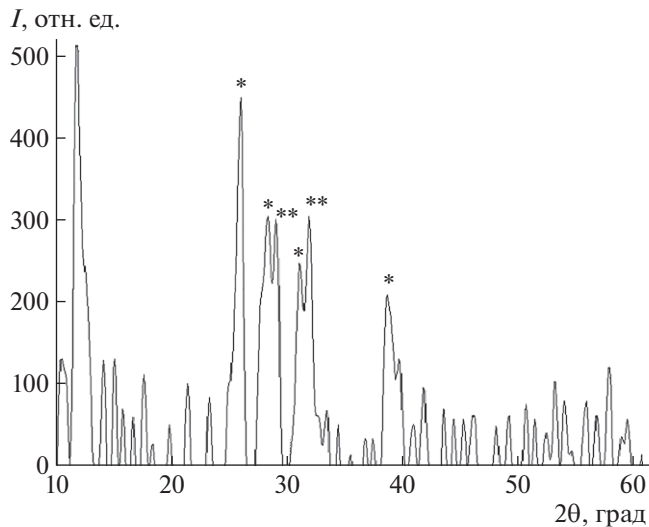


Рис. 4. Дифрактограмма образца с  $S = 5$ , временем синтеза 8 нед. и добавкой ГК ( $C_{\text{физ}}$ ): \* – пик гидроксилатапата, \*\* – пик витлокита.

В ИК-спектрах образцов зарегистрированы полосы поглощения в спектральных областях 1416–1547 и 850–900  $\text{см}^{-1}$ , относящиеся соответственно к валентным и деформационным колебаниям связей С–О карбонат-ионов. Видно, что характерная для гидроксилатапата интенсивность полос колебания  $\text{H}_2\text{O}$  в области 3400–3550  $\text{см}^{-1}$  очень хорошо выражена, но с увеличением концентрации ГК происходит изменение интенсивности полосы, это связано с уменьшением количества ионов  $\text{OH}^-$  в структуре за счет их замещения на  $\text{CO}_3^{2-}$ -группу. Так, образец, полученный при физиологической концентрации ГК, является карбонатгидроксилатапатом В-типа, а образцы, синтезированные при большей концентрации добавки ((ГК)  $C_{\text{физ3}}$  и  $C_{\text{физ5}}$ ), относятся к карбонатгидроксилатапату А-типа.

Для всех образцов определены масса осадка и соотношение Са/Р (рис. 6). С увеличением концентрации добавки масса осадка и Са/Р-коэффициент возрастают, что хорошо согласуется с результатами РФА и ИК-спектроскопии.

Для твердых фаз получены кинетические кривые растворения и проведена их обработка (табл. 5).

Анализ кинетических параметров показал, что увеличение концентрации добавки ГК ведет к снижению скорости растворения твердой фазы. Это связано с изменением фазового состава образцов, так как рост концентрации добавки ГК в исходном модельном растворе плазмы крови приводит к снижению содержания фазы витлокита и увеличению фазы КГА в составе твердой фазы, известно, что витлокит является более растворимым соединением, чем КГА.

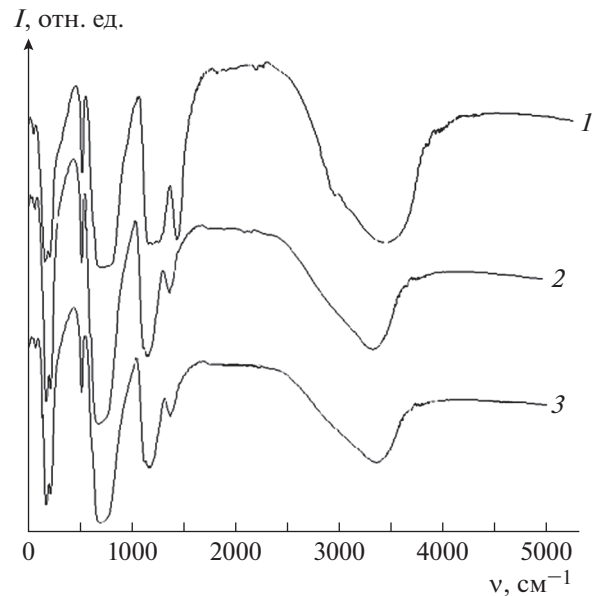


Рис. 5. ИК-спектр образцов синтезированных в присутствии ГК при варьировании концентрации: 1 –  $C_{\text{физ}}$ , 2 –  $C_{\text{физ3}}$ , 3 –  $C_{\text{физ5}}$ .

*Результаты исследования твердых фаз, полученных с участием ионов магния.* Для изучения влияния неорганических компонентов на процессы кристаллизации выбран магний-ион. Он представляет особый интерес, так как является ингибитором кристаллизации в плазме крови человека [12, 13]. Чтобы установить кристаллизацию в модельном растворе плазмы крови челове-

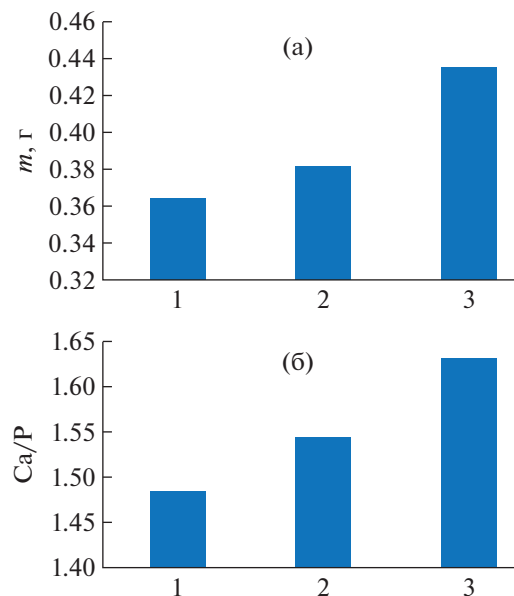


Рис. 6. Зависимость массы образцов (а) и соотношение Са/Р (б) от концентрации ГК в исходном растворе при  $S = 5$ : 1 –  $C_{\text{физ}}$ , 2 –  $C_{\text{физ3}}$ , 3 –  $C_{\text{физ5}}$ .

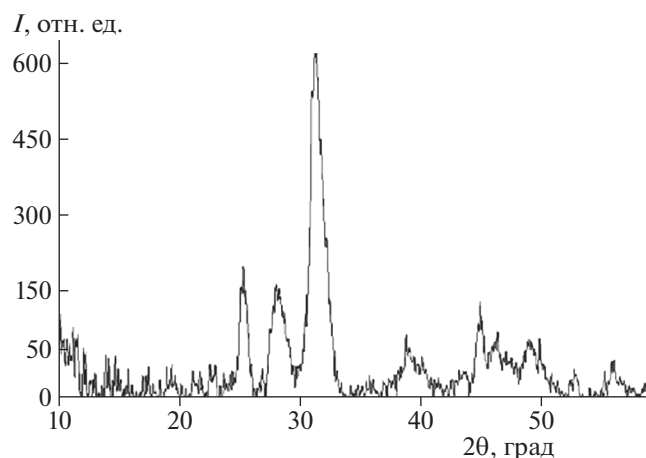
**Таблица 5.** Скорость растворения образцов, полученных в присутствии глутаминовой кислоты ( $S = 5$ , время синтеза 8 нед.)

Образец с добавкой ГК	0.9%-ный раствор NaCl	Трис-буфер
	$v$ , ммоль/(л мин)	
$C_{\text{физ}}$	0.603	0.749
$C_{\text{физ3}}$	0.306	0.477
$C_{\text{физ5}}$	0.390	0.479

ка, варьировали концентрацию магний-ионов и время синтеза.

В результате анализа рентгенограмм установили, что фазовый состав образцов включает в себя КГА и витлокит. Полуколичественный анализ показал преобладание витлокита (рис. 7).

Интерпретация полученных ИК-спектров показала, что во всех исследованных образцах (рис. 8) в области  $564\text{--}566\text{ см}^{-1}$  проявляются валентные асимметричные колебания связей  $\text{P}\text{--}\text{O}\text{--}\text{P}$  иона  $\text{PO}_4^{3-}$ ; в области  $500\text{--}650\text{ см}^{-1}$  — деформационные асимметричные колебания связей  $\text{P}\text{--}\text{O}$  в ионе  $\text{PO}_4^{3-}$ ; в области  $1000\text{--}1100\text{ см}^{-1}$  — валентные симметричные колебания связей  $\text{P}\text{--}\text{O}$  иона  $\text{PO}_4^{3-}$ . В спектрах образцов регистрируются полосы поглощения в спектральных областях  $1400\text{--}1500$  и  $850\text{--}900\text{ см}^{-1}$ , относящихся соответственно к валентным и деформационным колебаниям связей  $\text{C}\text{--}\text{O}$  карбонат-ионов. Отметим, что характерная для гидроксилатапатита интенсивность полос колебания  $\text{H}_2\text{O}$  в области  $3400\text{--}3500\text{ см}^{-1}$  очень хорошо выражена. Следовательно, осадок содержит карбонатгидроксилатапатит В-типа.



**Рис. 7.** Дифрактограмма образца с добавкой ионов магния  $C_{\text{физ2}}$ ,  $S = 50$ , время синтеза 10 нед.

**Таблица 6.** Кинетические параметры растворения образцов с добавкой ионов магния (пересыщение 50) в препарате Верапамил

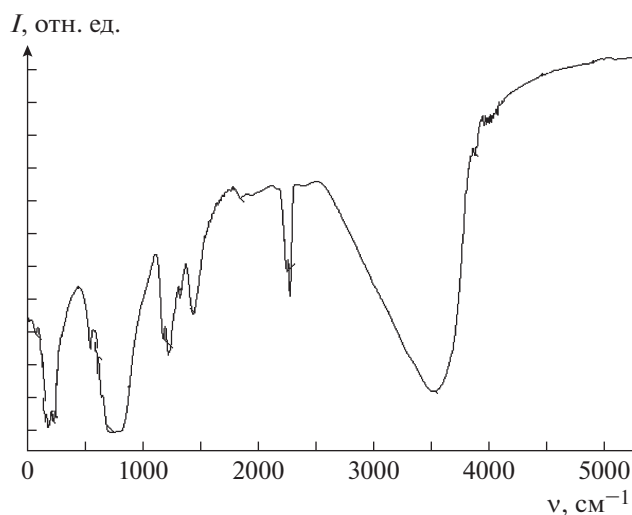
Образец		Кинетическое уравнение	$v$ , ммоль/(л мин)
Время синтеза, нед.	Концентрация добавки		
8	$C_{\text{физ2}}$	$C = 81.28 - 0.282x$	0.282
10	$C_{\text{физ2}}$	$C = 80.07 - 0.326x$	0.326
8	$C_{\text{физ4}}$	$C = 93.42 - 0.339x$	0.339

Таким образом, в присутствии ионов магния из модельного раствора плазмы крови синтезированы образцы, состоящие из смеси фаз витлокита и карбонатгидроксилатапатита В-типа.

Было исследовано растворение в препарате Верапамил образцов с пересыщением 50 и временем синтеза 8, 10 нед. и с концентрацией ионов магния, увеличенной в 2 и 4 раза от физиологической нормы. При обработке кинетических кривых установлено, что скорость растворения зависит как от времени синтеза, так и от концентрации добавки в исходном растворе плазмы крови (табл. 6).

Видно, что растворение в препарате Верапамил повышается с увеличением добавки ионов магния и времени синтеза. Это связано с изменением фазового состава, а именно с увеличением в составе образца более растворимой и метастабильной фазы витлокита, что находится в согласии с результатами РФА и ИК-спектроскопии.

Сравнение резорбции беспримесных образцов с твердыми фазами, полученными в присутствии



**Рис. 8.** ИК-спектр образца с добавкой ионов магния  $C_{\text{физ2}}$ ,  $S = 50$ , время синтеза 10 нед.

ионов магния, показало, что скорость их растворения в препарате Верапамил выше. Поскольку данный препарат относится к группе лекарств антагонистов кальция, его действие направленно на резорбцию фосфатов кальция, а не магния, а витлокит, обнаруженный в составе твердых фаз, содержит порядка 1.94% магния.

### ВЫВОДЫ

В ходе синтеза из модельного раствора плазмы крови человека получен нестехиометрический водосодержащий карбонатгидроксилапатит, совпадающий по составу с кальцификатом человека.

Выявлено, что пересыщение 50 и 100 и увеличение времени эксперимента с 2 нед. до 10 ведут к увеличению содержания карбонат-ионов, их максимальное количество (5.54 мас. %) соответствует апатиту, синтезированному при пересыщении 50 в течение 10 нед.

Установлено, что влияние препарата Верапамил на резорбцию беспримесных образцов в 2 раза выше, чем в 0.9%-ном растворе NaCl и трис-буфере.

Изучено влияние добавок на процессы образования фосфатов кальция в модельном растворе плазмы крови и выявлено, что присутствие глутаминовой кислоты способствует образованию карбонатгидроксилапатитов В и А типа в зависимости от ее концентрации, ее увеличение способствует снижению резорбции образцов. Образцы с добавкой ионов магния состоят из КГА и витлокита, увеличение концентрации добавки способствует увеличению скорости растворения в препарате Верапамил, но при этом для образцов с добавкой магния отмечено снижение скорости растворения по сравнению с беспримесными образцами.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 15-29-04839 оф<sub>и</sub>\_м).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Golovanova O.A., Frank-Kamenetskaya O.V., Punin Y.O. // Russian J. General Chem. 2011. V. 81. P. 1392.
2. Tetsuo Kodaka, Ryoichi Mori, Akihiko Hirayama et al. // Clin. Electron Microscopy Society. 2003. V. 36. P. 272.
3. Becker A., Eppele M., Mueller K.M. // Inorg. Biochem. 2004. V. 98. P. 2032.
4. Kazuyuki Yahagi, Frank D. Kolodgie, Fumiyuki Otsuka // Nat. Rev. Cardiol. 2015. V. 10. P. 1038.
5. Титов А.Т., Ларионов П.М., Шукин В.С. и др. // Поверхность. рентген., синхротр. и нейтр. исслед. 2001. № 3. С. 74.
6. Власов Д.Ю., Зеленская М.С., Баранова К.В. и др. Биоминералогия. Луцьк. Украина. 2008. 26 с.
7. Indulekha Pillai C.L., Shen Li, Milagros R. et al. // Cell. Stem. Cell. 2017. V. 20(2). P. 218.
8. Титов А.Т., Ларионов П.М., Зайковский В.И. // Поверхность. рентген., синхротр. и нейтр. исслед. 2000. № 7. С. 66.
9. Ламанова Л.М. // Вестн. Томск. гос. ун-та. 2010. № 337. С. 194.
10. Марри Р. Биохимия человека. М.: Мир: БИНОМ, 2009. Т. 2. 414 с.
11. Березов Т.Т., Коровин М.А. Биологическая химия. М.: Медицина, 2002. 704 с.
12. Голованова О.А., Солодянкина А.А. // Кристаллография. 2017. Т. 62. № 2. С. 338.
13. Голованова О.А., Солодянкина А.А. // Кристаллография. 2017. Т. 62. № 3. С. 505.
14. Gibson I.R., Bonfield W., Sayer M. // J. Biomed. 2002. V. 13. P. 697.
15. Яхно Т.А., Яхно В.Г., Соколов А.В. // Биофизика. 2005. Т. 50. № 4. С. 726.
16. Lars-Fride Olsson, Karin Sandin, Rolf Odselius et al. // Inorg. Chem. 2007. V. 26. P. 4123.
17. Solodyankina A., Nikolaev A., Frank-Kamenetskaya O., Golovanova O. // J. Mol. Struct. 2016. V. 1119. № 5. P. 484. org/. doi 10.1016/j.molstruc.2016.04.080
18. Grazielle V. Nogueira, Landulfo Silveira, Jr. Airton A. et al. // Biomed. Opt. 2005. V. 3. P. 10.
19. Pigozzi F. // Sports Med. Phys. Fitness. 2011. V. 51. P. 260.
20. Голованова О.А., Цыганова А.А., Чиканова Е.С. // Физика и химия стекла. 2016. Т. 42. № 6. С. 798.
21. Frank-Kamenetskaya O., Kol'tsov A. // Mol. Struct. 2011. V. 9. P. 9.