

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК 548.31

СИНТЕЗ КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ В ПРИСУТСТВИИ ЖЕЛЧИ,
АЛЬБУМИНА И АМИНОКИСЛОТ

© 2020 г. О. А. Голованова^a, *, С. С. Леончук^a

^aОмский государственный университет им. Ф.М. Достоевского, пр-т Мира, 55а, Омск, 644077 Россия

*e-mail: golovanoa2000@mail.ru

Поступила в редакцию 27.09.2019 г.

После доработки 30.10.2019 г.

Принята к публикации 28.11.2019 г.

Проведено термодинамическое и экспериментальное моделирование процесса кристаллизации карбоната кальция в модельном растворе желчи человека. Синтезированы образцы CaCO_3 , полученные в присутствии добавок при варьировании их концентраций. Методами РФА, ИК-Фурье-спектроскопии и оптической микроскопии определен фазовый и структурно-групповой состав синтезированных образцов. Установлено, что в присутствии по отдельности глицина, глутаминовой кислоты и альбумина в модельном растворе желчи человека преимущественно образуются аморфный карбонат кальция и кальцит. При совместном присутствии двадцати аминокислот и альбумина в максимально допустимых в организме человека концентрациях в качестве преобладающей фазы образуется ватерит. Показано различие в фазовом и структурно-групповом составе образцов в зависимости от параметров синтеза, высказано предположение о влиянии состава и концентрации используемых добавок на формирование определенной модификации карбоната кальция.

Ключевые слова: карбонат кальция, ватерит, арагонит, кальцит, желчь человека, желчные камни, кристаллизация, синтез, фазовый состав

DOI: 10.31857/S0044457X20040066

ВВЕДЕНИЕ

Изучение физико-химических условий кристаллизации карбоната кальция является важной задачей современной науки, несмотря на большое число исследований, посвященных этому соединению [1–7]. Актуальность исследований обусловлена широким использованием данного минерала во многих областях современной науки и техники. В частности, в экологии и метеорологии в ближайшее время планируется проведение эксперимента по снижению температуры планеты и устранению влияния парниковых газов путем распыления в стратосфере Земли отражающих солнечный свет частиц карбоната кальция [8]. Известно также, что в палеонтологии и климатологии по химическому и изотопному составу карбоната кальция определяют возраст различных исторических объектов и характеризуют климат Земли в разных временных промежутках прошлого [9, 10].

Более развитой и не менее актуальной на данный момент является проблема минералообразования в организме человека с участием карбоната кальция. Физико-химические причины и особенности этого явления, а также создание биокompatных материалов на основе карбоната кальция

являются важными вопросами современной науки [4, 11–15]. Важна роль данного минерала в процессе формирования желчных камней и развитии холелитиаза (желчнокаменной болезни (ЖКБ)), поскольку это соединение входит в состав холелитов и в некоторых случаях составляет большую их часть [5, 16, 17]. В состав камней также входят холестерин, билирубин и различные другие органические соединения [5]. При этом холестерин, фосфолипиды, белки, аминокислоты и пигменты в составе желчи могут оказывать влияние на кристаллизацию карбоната кальция и, как следствие, на формирование желчных камней [2, 5, 7, 16]. Следует отметить, что ЖКБ в настоящее время представляет собой общемировую проблему, поскольку этим заболеванием страдает более 10% населения планеты, а установившиеся темпы роста заболеваемости могут увеличить данный показатель до 20% уже к 2050 г. [18–20].

Известно, что карбонат кальция характеризуется полиморфизмом – он может существовать в шести полиморфных модификациях: кристаллические кальцит (стабильная форма), арагонит и ватерит (метастабильные); гидраты моногидрокальцит и икаит (гексагидрат); а также аморфный кальцит [7]. В организме человека при формировании желчных камней в большей степени обра-

Таблица 1. Содержание ионов в желчи [4]

Параметр	Значение		
	минимальное	среднее	максимальное
pH	6.5	7.25	8.0
	C, ммоль/л		
Na ⁺	130	205	280
K ⁺	2.7	8.85	15.0
Ca ²⁺	1.2	6.6	12.0
Mg ²⁺	1.3	2.15	3.0
Cl ⁻	14.5	70.25	126
HCO ₃ ⁻	8.0	31.5	55

зуется именно метастабильная модификация карбоната кальция – ватерит (в чистом виде неустойчивая, с течением времени при старении осадка в растворе или при нагревании происходит монотропный фазовый переход в кальцит), что связано с условиями его кристаллизации [4, 5, 11, 21]. Такая особенность фазового состава неорганической составляющей холелитов представляет интерес, поскольку ее изучение может открыть истинные причины возникновения желчных камней и помочь в разработке новых лекарственных препаратов и способов профилактики данного заболевания.

Для исследования физико-химических условий кристаллизации и особенностей фазового состава полиморфных модификаций карбоната кальция, образующихся в реальных условиях в организме человека, в настоящее время представляется возможным использовать методы термодинамического моделирования [4, 22–24], а также синтез и изучение получаемых образцов [12, 24–26]. При этом для приближения создаваемой модели к реальным условиям и симулирования различных ее состояний в данном исследовании применяются концентрации рассматриваемых веществ, являющиеся нормой для здорового среднестатистического человека [5]. При этом варьирование данных концентраций может соответствовать различным патологическим изменениям состояния желчи человека.

Цель настоящей работы – термодинамическое и экспериментальное моделирование кристаллизации карбоната кальция из раствора желчи при варьировании его состава (осадкообразующие ионы, аминокислоты, альбумин) и условий эксперимента (концентрации вводимых в систему веществ).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Термодинамическое моделирование

Для построения теоретической модели процесса образования твердой фазы в системе Ca²⁺–CO₃²⁻ в желчи человека использовали гипотетический раствор, для которого содержание неорганических макрокомпонентов, pH, ионная сила и температура соответствовали усредненным значениям данных показателей для желчи взрослого среднестатистического здорового человека (табл. 1) [4, 24]. Влияние органических компонентов желчи на кристаллизацию не учитывалось.

Теоретической характеристикой процесса образования карбоната кальция в виде твердой фазы в растворе являются справочные значения произведения растворимости при температуре 298 К, приведенные к 310 К по уравнению изобары Вант-Гоффа: $K_{sp,310}^0$ (ватерит) = 1.01×10^{-8} и $K_{sp,310}^0$ (кальцит) = 2.72×10^{-9} [27, 28].

Условные произведения растворимости рассчитывали с учетом коэффициентов активности ионов и протекания процессов протолиза и комплексообразования осадкообразующих ионов (вычисление их мольных долей проводили с использованием константы кислотности H₂CO₃ при 310 К и функции закомплексованности ионов Ca²⁺ вместе с константами устойчивости рассматриваемых комплексов):

$$K_{sp}^{0 \text{ усл}} = \frac{K_{sp}^0}{\gamma_A^x \gamma_B^y x_A^x x_B^y}. \quad (1)$$

При этом коэффициенты активности рассчитывали по уравнению Дэвиса (в модели Дебая–Хюккеля):

$$\lg \gamma_i = -0.51 z_i^2 \left(\frac{\sqrt{I}}{1 + \sqrt{I}} - 0.3I \right). \quad (2)$$

Количественную оценку возможности образования малорастворимого соединения состава A_xB_y (CaCO₃) в рассматриваемой системе проводили с использованием значений индексов пересыщения SI:

$$SI = \lg \Omega = \lg \left[\frac{a_A^x a_B^y}{(a_A^x a_B^y)_s} \right]^{x+y} = \lg \left[\frac{a_A^x a_B^y}{K_{sp}^{0 \text{ усл}}} \right]^{x+y}. \quad (3)$$

Все исследуемые физико-химические процессы, имеющие место в изучаемой системе, считали равновесными и изотермическими ($T = 310$ К).

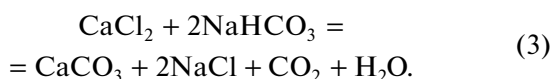
Все необходимые расчеты осуществляли в программе Microsoft Excel 2013, а построение диаграммы – в OriginPro 2018.

Таблица 2. Содержание основных компонентов и добавок, используемых в синтезе

№ образца	Компонент, моль		Добавка
	CaCl ₂ · 2H ₂ O	NaHCO ₃	
1	1.65 × 10 ⁻³	7.88 × 10 ⁻³	Глицин, 6.25 × 10 ⁻⁵ моль
2			Глутаминовая кислота, 2.86 × 10 ⁻⁵ моль
3			Альбумин, 0.21 г
4			Альбумин, 0.42 г
5	3.00 × 10 ⁻³	13.8 × 10 ⁻³	20 НАК (по табл. 1) и альбумин, 0.35 г

Синтез карбоната кальция

Общая схема синтеза. Медицинскую консервированную желчь (ООО «САМСОН-МЕД», эмульсия для наружного применения) объемом 250 мл делили на две равные части (по 125 мл). Далее в первую часть вводили определенные количества HCO₃²⁻ и добавки, а во вторую – Ca²⁺ (табл. 2). После растворения введенных веществ первый раствор с добавкой из бюретки со скоростью ~0.15 мл/с приливали ко второму раствору в стакане, термостатируемому при 310 ± 1 К при постоянном перемешивании. После их полного смешения перемешивание полученного раствора (250 мл) продолжали еще в течение 30 мин. Реакция осаждения протекает в соответствии со схемой:



Синтез в присутствии глицина и глутаминовой кислоты. При этом количество вводимых ионов Ca²⁺ и CO₃²⁻, глицина и глутаминовой кислоты рассчитывали из усредненных значений концентраций ионов Ca²⁺, CO₃²⁻ в желчи (табл. 1) и аминокислот в плазме крови человека (табл. S1) в пересчете на 250 мл конечного раствора [29].

Синтез CaCO₃ в присутствии альбумина. Массу вводимого альбумина варьировали, исходя из данных о среднем содержании протеинов в желчи (от 0.025 до 0.14% в целом, т.е. 0.083% в среднем по массе) и в удвоенной средней концентрации [5].

Синтез CaCO₃ в присутствии альбумина и двадцати незаменимых аминокислот (НАК). Количество вводимых CaCl₂ · 2H₂O, NaHCO₃ и НАК рассчитывали в соответствии с максимальными значениями из табл. 1 и S1 соответственно в пересчете на 250 мл конечного раствора.

Полученные растворы помещали в шкаф-термостат БИАТРОН при температуре 310 ± 1 К (температура организма человека) на 120 ч. Полученные осадки фильтровали, промывали и высушивали при комнатной температуре до постоянной массы и полного удаления химически несвязанной воды. Затем твердую фазу взвешивали и

исследовали методами рентгенофазового анализа, ИК-Фурье-спектроскопии и оптической микроскопии. Всего таким образом было получено и проанализировано пять образцов твердой фазы карбоната кальция.

Рентгенофазовый анализ полученных образцов осуществляли на рентгеновском дифрактометре D8 Advance (Bruker). Дифрактограммы снимали в интервале углов 2θ 5°–80°. Качественный анализ фазового состава образцов проводили по данным порошковой дифрактометрии PDF-2 и по справочной литературе [7, 30, 31].

ИК-Фурье-спектроскопию твердых фаз осуществляли на спектрофотометре ФТ-801 (СИ-МЕКС, Россия). В ходе исследования образец в виде порошка массой 0.5 мг смешивали с 50 мг KBr и прессовали в дискообразную таблетку диаметром 3 мм при комнатной температуре. Спектры регистрировали с разрешением 4 см⁻¹, общее число сканирований – 32. Спектры исследуемых образцов записывали в области от 400 до 4000 см⁻¹. Обработку ИК-спектров осуществляли с использованием программы OriginPro 2018 и литературных данных о положении максимумов полос поглощения различных атомных группировок [7, 25, 32, 33].

Оптической микроскопией полученных порошков с помощью микроскопа XSP-104 (АРМЕД, Россия) проводили исследование морфологии частиц твердых фаз. Пробы образцов наносили тонким слоем на предметное стекло и изучали материал под микроскопом с увеличением ×640. Микрофотографии получали с помощью программы и оборудования Tour View.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Термодинамическое моделирование процесса образования твердой фазы в системе Ca²⁺–CO₃²⁻ изначально проводили без учета комплексообразования ионов Ca²⁺, а только с учетом протолитических взаимодействий иона CO₃²⁻ для кальцита и ватерита. При этом было построено поле устойчивости карбоната кальция в виде зависимости

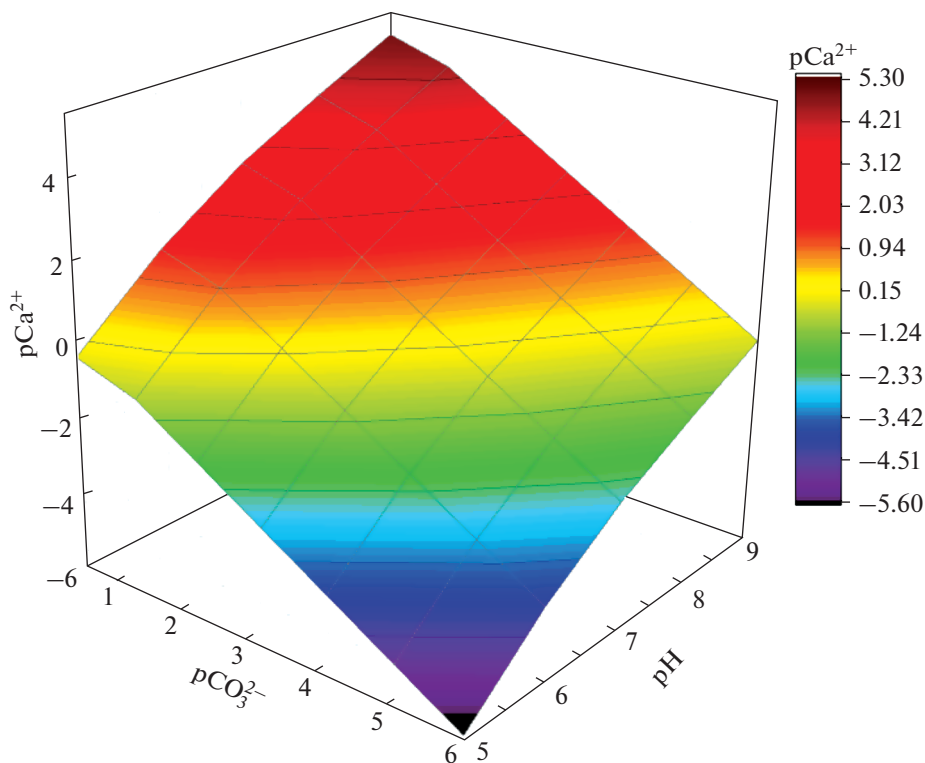


Рис. 1. Поле устойчивости кальцита без учета комплексообразования ионов Ca^{2+} .

$\text{pCa}^{2+} = f(\text{pCO}_3^{2-}; \text{pH})$. Это трехмерные диаграммы (поверхности), описывающие равновесие процесса осадкообразования при $SI = 0$, выше которой любая фигуративная точка рассматриваемой системы описывает ее состояние в виде идеального раствора (твердая фаза не образуется, $SI < 0$), а ниже данной поверхности – состояние с $SI > 0$ (образуется осадок). Диаграмма, полученная для кальцита, представлена на рис. 1. Отмечено, что качественных различий между полем устойчивости кальцита и ватерита не выявлено, однако все значения pCa^{2+} , полученные для ватерита, сдвинуты в отрицательную сторону примерно на 0.35 единиц. Это свидетельствует о том, что образование ватерита в модельном растворе требует более высокой концентрации осадкообразующих ионов, чем кальцит, при прочих равных условиях. При $\text{pH} 7.25$ и $\text{pCO}_3^- = \text{pHCO}_3^- = 1.50$ (минеральный состав желчи человека, табл. 1) критической точке (точке на поле устойчивости) для кальцита соответствует значение $\text{pCa}^{2+} \approx 2.13$, для ватерита – $\text{pCa}^{2+} \approx 1.78$ [4, 24].

В связи с тем, что в реальных условиях на кристаллизацию карбоната кальция в желчи могут оказывать влияние присутствующие в ней аминокислоты, были проведены аналогичные расчеты с учетом комплексообразования ионов Ca^{2+} с глицином и глутаминовой кислотой (раздельно) с

использованием их средних концентраций в плазме крови и с двадцатью незаменимыми аминокислотами в пересчете на их максимально допустимые концентрации в плазме крови (табл. S1). При этом для расчета функции закомплексованности использовали значения констант устойчивости ионов Ca^{2+} с аминокислотами [34].

Отмечено, что качественных изменений при образовании малорастворимого соединения (CaCO_3) нет и, соответственно, вид поля устойчивости глицин и глутаминовая кислота в концентрациях, создаваемых в модельном растворе, не меняют. Уменьшение значения pCa^{2+} , соответствующего критической точке, происходит менее чем на 0.0005 единиц. Аналогично, рассматривая случай, когда в модельный раствор вводятся все незаменимые аминокислоты в их максимальной концентрации, качественных изменений не наблюдается. При этом также для $\text{pH} 7.25$ и $\text{pCO}_3^- = \text{pHCO}_3^- = 1.50$ критической точке на диаграмме соответствует значение $\text{pCa}^{2+} \approx 2.13$, которое всего лишь на 0.003 единицы pCa^{2+} меньше, чем это же значение в отсутствие комплексообразования, поэтому вид поля устойчивости CaCO_3 практически идентичен рис. 1.

Фигуративная точка с координатами $\text{pH} 7.25$, $\text{pCa}^{2+} 2.18$ и $\text{pHCO}_3^- 1.50$ описывает состояние мо-

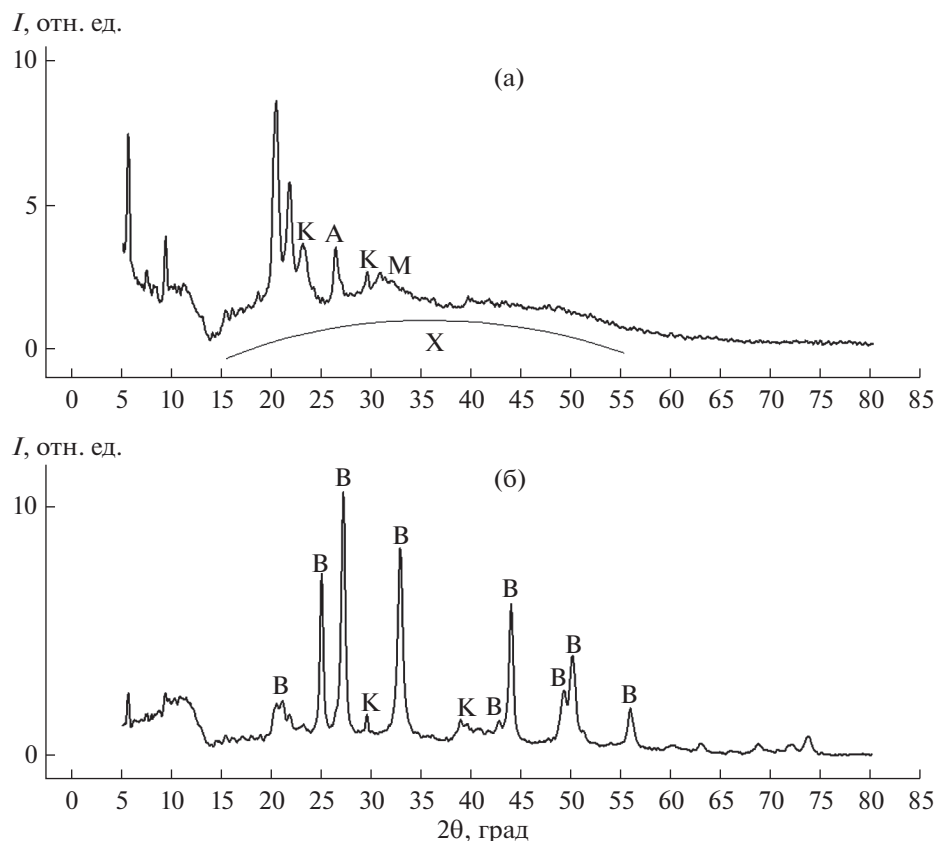


Рис. 2. Рентгенограммы образцов 3 (а) и 5 (б): А – арагонит, В – ватерит, К – кальцит, М – моногидрокарбонат кальция, X – аморфный карбонат кальция.

дельного раствора желчи человека со средними значениями соответствующих показателей. Данная точка лежит выше поля устойчивости. Для нее $SI \sim -0.4$, т.е. система в данном состоянии представляет собой истинный раствор, который, однако, очень близок к состоянию равновесия осадок–раствор (особенно в случае с кальцитом). Поэтому сместить равновесие в рассматриваемой системе в сторону образования твердой фазы можно, вводя в нее избыточное количество ионов Ca^{2+} и HCO_3^- в концентрациях, равных средним физиологическим (табл. 1), что и было сделано при последующем синтезе карбоната кальция.

РФА полученных образцов показал, что фазовые составы образцов 1–4 практически не отличаются друг от друга, в то время как образец 5 имеет отличия. Для наглядности на рис. 2 представлены дифрактограммы образцов 3 и 5. Видно, что для образца 3, полученного в присутствии альбумина (0.083 мас. %), наблюдается широкая полоса (от 15° до 55°), соответствующая аморфному CaCO_3 (преобладающая фаза), а также пики, характерные для примесей кальцита (23.0° , 29.4°), арагонита (26.3°) и моногидрокарбоната (32.0°). На дифрактограмме образца 5 преоблада-

ющей фазой является ватерит (21.0° , 24.9° , 27.0° , 32.7° , 44.5° , 49.0° , 50.0° , 56.0°), слабо выражены пики, характерные для примеси кальцита (29.4° , 39.5°) [7, 30]. Пики, расположенные при 21.7° , 20.3° и левее их, соответствуют органическим солям кальция и соединениям, адсорбирующимся на поверхности CaCO_3 [35].

Результаты исследования полученных образцов карбоната кальция методом ИК-Фурье-спектроскопии коррелируют с данными РФА. Почти идентичный вид имеют спектры порошков 1–4 (рис. 3). В ИК-спектрах перечисленных образцов присутствуют полосы валентных колебаний связи С–С при $1540\text{--}1580\text{ см}^{-1}$ и узкие полосы при $2850\text{--}2920\text{ см}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям связи С–Н. Такие колебания характеризуют присутствие молекул органических соединений в порошке в виде солей кальция с органическими кислотами и пигментами, входящими в состав желчи или адсорбирующимися на поверхности кристаллизующихся частиц. Валентные колебания связи N–H с широкой полосой в области 3400 см^{-1} соответствуют колебаниям аминогруппы в билирубине, аминокислотах или протеинах, адсорбированных на поверхности

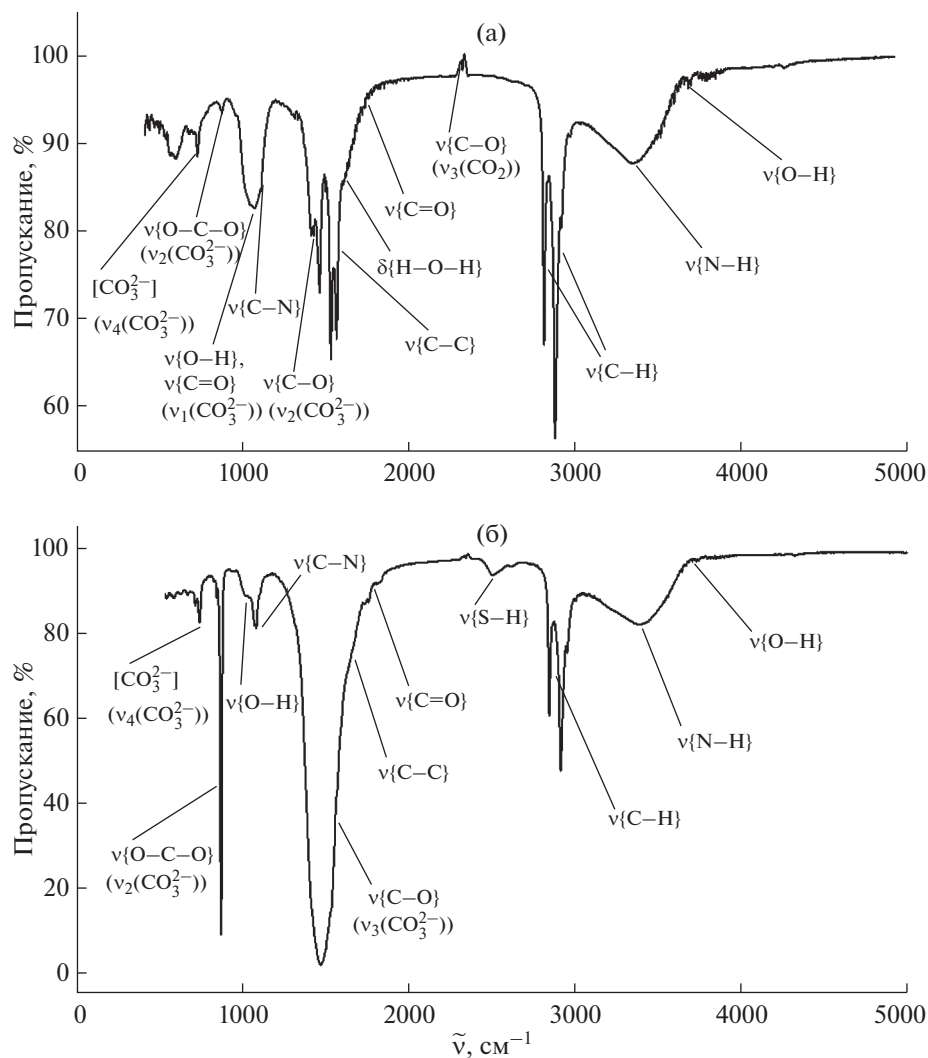


Рис. 3. ИК-спектры образцов 3 (а) и 5 (б).

карбоната кальция. При этом полоса при $1050\text{--}1100\text{ см}^{-1}$ описывает валентные колебания связей O–H и C–N соответственно в пигментах желчи и холестерине, входящих в ее состав. На валентные асимметричные колебания C–O в CO_2 указывает пик при 2350 см^{-1} . В спектрах наблюдаются также валентные (1650 см^{-1}) и деформационные (3740 см^{-1}) колебания связей в молекуле воды. В спектрах четырех образцов присутствуют идентичные по положению и интенсивности полосы колебаний, соответствующих группировке атомов в ионе CO_3^{2-} . Это невырожденное симметричное изменение длин валентных связей ($\nu_1(\text{CO}_3^{2-})$) при 1068 см^{-1} , дважды вырожденное состояние деформации противоположащих углов между связями ($\nu_2(\text{CO}_3^{2-})$) при $866\text{--}875\text{ см}^{-1}$, трижды вырожденные асимметричные изменения длин валент-

ных связей ($\nu_3(\text{CO}_3^{2-})$) при $1420\text{--}1475\text{ см}^{-1}$, трижды вырожденные асимметричные изменения длины одной из связей с изменением валентных углов ($\nu_4(\text{CO}_3^{2-})$) при 720 см^{-1} [33]. Такой набор характеристических частот в ИК-спектре образцов указывает на присутствие в них кальцита и аморфного CaCO_3 [7].

Таким образом, изменений в структурно-групповом составе между образцами 1–4 не выявлено. При сравнении образцов 3 и 4, полученных в присутствии альбумина разной концентрации, установлено, что при двукратном увеличении концентрации альбумина незначительно возрастает интенсивность поглощения – на 3400 см^{-1} (связь N–H), что свидетельствует об усилении разного рода взаимодействий между альбумином и карбонатом кальция.

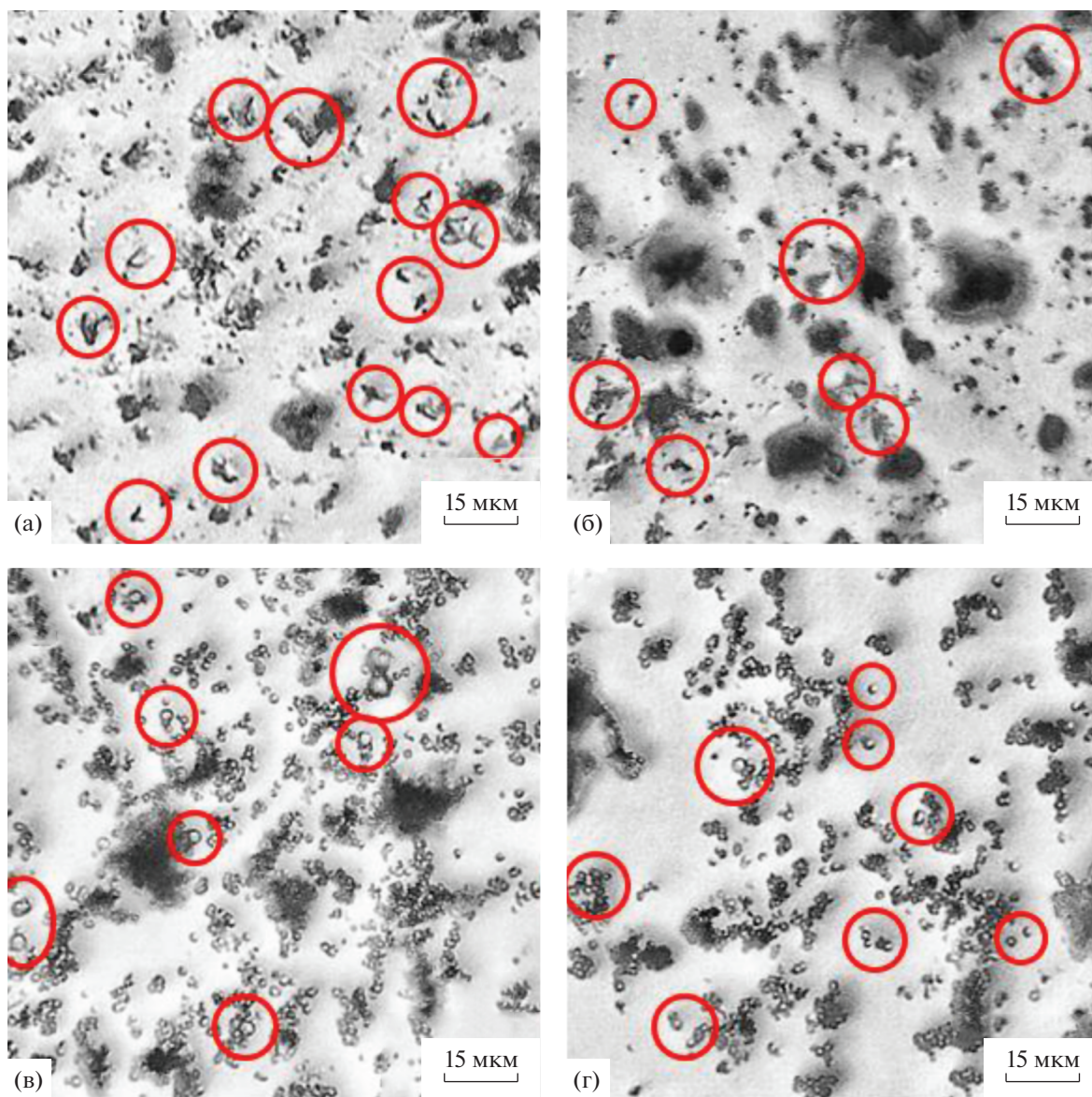


Рис. 4. Микрофотографии порошков 3 (а, б) и 5 (в, г), увеличение $\times 640$.

В сравнении с рассмотренными выше образцами спектр образца 5 имеет отличия. При 2500 см^{-1} выявлена полоса, соответствующая валентным колебаниям связи S–H в молекулах серосодержащих аминокислот (цистеин, метионин), вероятно, также адсорбированных на поверхности порошка. Колебания $\nu_3(\text{CO}_3^{2-})$ сформировали узкую полосу высокой интенсивности при $1440\text{--}1490\text{ см}^{-1}$, в отличие от таковых в предыдущих образцах. При 875 см^{-1} наблюдается четкий пик колебаний $\nu_2(\text{CO}_3^{2-})$. Отмечено смещение колебаний $\nu_4(\text{CO}_3^{2-})$ в область 745 см^{-1} . Совокупность полученных значений характеристических частот для CO_3^{2-}

свидетельствует о том, что полученный образец 5 представлен фазой ватерита [7].

Результаты оптической микроскопии синтезированных порошков находятся в согласии с данными РФА и ИК-спектроскопии (рис. 4). Анализ морфологии полученных кристаллов осуществляли сравнением с литературными данными [7], при этом наблюдали сходство формы частиц полиморфных модификаций карбоната кальция. Для образцов 1–4 отмечено присутствие кристаллов неправильной формы, часто сросшихся между собой (такие кристаллы характерны для аморфного CaCO_3), а также наличие в смеси кристаллов кубической или ромбоэдрической формы (структура кальцита). Качественные отличия отмечены для образца 5: кристаллы имеют

сферическую форму (характерно для ватерита), большой размер и число.

Таким образом, по результатам РФА, ИК-Фурье-спектроскопии и оптической микроскопии можно сделать вывод о том, что природа и концентрация добавок, вводимых в желчь, а также величина пересыщения осадкообразующих ионов могут оказывать влияние на природу кристаллизующихся фаз карбоната кальция. Отмечено, что качественные изменения в фазовом составе происходят в присутствии всех НАК и альбумина в совокупности при их максимально допустимой физиологической концентрации в желчи человека. Некоторые авторы [36] указывают на то, что присутствие аспарагиновой кислоты и холестерина при осаждении карбоната кальция из водных растворов стимулирует образование ватерита наряду с кальцитом, однако при выдержке в растворе в течение 96 ч образующийся метастабильный ватерит почти полностью превращается в кальцит, в то время как в полученном образце 5 ватерит представлен в качестве основной фазы карбоната кальция и остается устойчивым даже после выдержки в модельном растворе в течение 120 ч. Поэтому можно предположить, что особое влияние на фазообразование и устойчивость карбоната кальция оказывает какая-то одна из вводимых НАК либо комбинация нескольких таких аминокислот между собой, с альбумином или же с компонентами желчи.

Полученные в работе результаты указывают на актуальность и важность исследования минералообразования в желчи человека на модельных системах для выявления механизмов, установления функциональных зависимостей и определения причин образования желчных камней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате термодинамического и экспериментального моделирования процесса кристаллизации карбоната кальция в модельном растворе желчи человека установлено, что НАК практически не влияют на образование малорастворимого соединения (CaCO_3), однако изменяют качественный фазовый состав образующихся порошков. При средних физиологических концентрациях глицин, глутаминовая кислота и альбумин по отдельности не вносят изменений в состав синтезируемых образцов по сравнению с карбонатом кальция, полученным в модельном растворе только желчи. Однако при увеличении их концентрации до максимально допустимой в условиях совместного присутствия они способствуют образованию метастабильной модификации карбоната кальция — ватерита в качестве преобладающей фазы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Табл. S1. Содержание аминокислот в плазме крови человека [29].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Butler M.F., Glaser N., Weaver A.C. et al. // Cryst. Growth Des. 2006. V. 6. № 3. P. 781. <https://doi.org/10.1021/cg050436w>
2. Lee T., Chen J.G. // Cryst. Growth Des. 2009. V. 9. № 8. P. 3737. <https://doi.org/10.1021/cg900440p>
3. Tlili M.M., Amor M.B., Gabrielli C. et al. // J. Raman Spectrosc. 2001. V. 33. P. 10. <https://doi.org/10.1002/jrs.806>
4. Леончук С.С., Голованова О.А. // Вестник Омск. ун-та. 2019. Т. 24. № 2. С. 66. [https://doi.org/10.25513/1812-3996.2019.24\(2\).66-73](https://doi.org/10.25513/1812-3996.2019.24(2).66-73)
5. Голованова О.А. Желчные камни: монография. Омск: Наука, 2012. 126 с.
6. Киселев М.М., Вартамян М.А., Курсанова С.В. и др. // Успехи в химии и хим. технологии. 2015. Т. 29. № 7. С. 41.
7. Al Omari M.M.H., Rashid I.S., Qinna N.A. et al. // Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology / Ed. Brittain H.G. V. 41. Burlington: Academic Press, 2016. P. 31. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2015.11.003>
8. Tollefson J. // Nature. 2018. V. 563. P. 613. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-07533-4>
9. Griffith E.M., Paytan A., Caldeira K. et al. // Science. 2008. V. 322. P. 1671. <https://doi.org/10.1126/science.1163614>
10. Ваганов Е.А., Круглов В.В., Васильев В.Г. Природные индикаторы изменений климата: учебное пособие. Красноярск: Изд-во СФУ, 2008. 151 с.
11. Машина Е.В., Макеев Б.А., Филиппов В.Н. // Изв. Томск. политехн. ун-та. 2015. Т. 326. № 1. С. 34.
12. Golovanova O.A. // Russ. J. Inorg. Chem. 2018. V. 63. № 12. P. 1530. <https://doi.org/10.1134/S0036023618120094>
13. Golovanova O.A., Chikanova E.S. // Crystallogr. Reports. 2015. V. 60. № 6. P. 970.
14. Korolkov V., Golovanova O., Kuimova M. // Biogenic — Abiogenic Interactions in Natural and Anthropogenic Systems. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-24987-2>
15. Acalovschi M., Lammert F. // World Gastroenterology News. 2012. V. 17. № 4. P. 6.
16. Тихонов Д.Г. // Якутский медицинский журнал. 2015. № 4. С. 91.
17. Njeze G.E. // Nigerian J. Surgery. 2013. V. 19. № 2. P. 49. <https://doi.org/10.4103/1117-6806.119236>
18. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. // Архив внутренней медицины. 2016. Т. 29. № 3. С. 30. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35>

19. *Stinton L.M., Shaffer E.A.* // Gut and Liver. 2012. V. 6. № 2. P. 172.
20. *Stinton L.M., Myers R.P., Shaffer E.A.* // Gastroenterology Clinics of North America. 2010. V. 39. № 2. P. 157.
21. *Pal'chik N.A., Stolpovskaya V.N., Moroz T.N. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2003. T. 48. № 12. С. 1921. [*Пальчик Н.А., Столповская В.Н., Мороз Т.Н. и др.* // Журн. неорган. химии. 2003. Т. 48. № 12. С. 2080.]
22. *Vedantam S., Ranade V.V.* // Sadhana. 2013. V. 38. № 6. P. 1287.
23. *Valavi M.* Crystallisation thermodynamics: Master's thesis submitted to ... Limerick. Ireland, 2016. P. 62.
24. *Корольков В.В.* Физико-химические закономерности образования дисперсий в системе CaCl_2 – $(\text{NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4$ – H_2O : дис. ... канд. хим. наук. Омск, 2018. 132 с.
25. *Fadeeva T.V., Golovanova O.A.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. V. 64. № 7. P. 690.
26. *Izmailov R.R., Golovanova O.A., Tserikh Y.V. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2016. T. 61. № 7. С. 817. [*Измайлов Р.Р., Голованова О.А., Церих Ю.В. и др.* // Журн. неорган. химии. 2016. Т. 61. № 7. С. 856.]
27. *Haynes A.-W. Xu, Dong W.-F., Antonietti M., Colfen H.* // Adv. Funct. Mater. 2008. V. 18. № 8. P. 1307.
28. *Koniqsberger E., Koniqsberger L.* // Pure Appl. Chem. 2001. V. 73. № 5. P. 785.
29. *Solodyankina A., Nikolaev A., Frank-Kamenetskaya O. et al.* // J. Mol. Struct. 2016. V. 1119. P. 484. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.04.080>
30. *Almarshad H.A., Badawy S.M., Alsharari A.F.* // Combinatorial Chem. High Throughput Screening. 2018. V. 21. P. 495.
31. *Hayakawa S., Hajima Y., Qiao S. et al.* // Anal. Sci. 2008. V. 24. P. 835.
32. *Страхов А.В., Гордецов А.С.* // Клиническая медицина. 2012. Т. 2. С. 86.
33. *Егоров Н.Б., Шагалов В.В.* Инфракрасная спектроскопия редких и рассеянных элементов. Томск, 2012. 20 с.
34. *Golovanova O.A., Tomashevsky I.A.* // J. Phys. Chem. 2019. V. 93. № 1. P. 11. [*Голованова О.А., Томашевский И.А.* // Журн. физ. химии. 2019. Т. 93. № 1. С. 11.]
35. *Gonen M., Ozturk S., Balkose D. et al.* // Ind. Eng. Chem. Res. 2010. V. 49. P. 1732.
36. *Франке В.Д., Бочаров С.Н.* Морфология кристаллов карбоната кальция в присутствии аспарагиновой кислоты, желатина и холестерина. Докл. на XI Съезде РМО. СПб, 2010. С. 160.