

КИНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ В МОДЕЛЬНОМ РАСТВОРЕ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ В ПРИСУТСТВИИ ОРГАНИЧЕСКИХ ПРИМЕСЕЙ

© 2024 г. О.А. Голованова¹

¹Омский государственный университет, Омск, Россия

E-mail: golovanoa2000@mail.ru

Поступила в редакцию 12.09.2023 г.

После доработки 29.11.2023 г.

Принята к публикации 30.11.2023 г.

Исследованы кинетические закономерности кристаллизации (порядок и константы) в модельном растворе синовии (неорганический состав) человека в условиях, близких к физиологическим. Определены константы кристаллизации в беспримесном растворе и в присутствии органических добавок синовии при варьировании их концентрации и пересыщении модельного раствора. Предложена последовательность уменьшения влияния добавок на общие и частные кинетические характеристики процесса кристаллизации в модельном растворе синовии: глюкоза → пролин → аланин → глицин → лимонная кислота. Установлено, что примеси в большей степени влияют на процесс нуклеации, а не на стадии роста.

DOI: 10.31857/S0023476124010229, EDN: seovln

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важных направлений современной биоминералогии является процесс минерализации, имеющий место во время функционирования человеческого организма и при его заболеваниях [1–6]. Исследователи биоминералов считают, что биоминералогия будет активно развиваться, так как объекты ее изучения — промежуточное звено между живой и неживой материей, а их число в организме человека постоянно увеличивается [5–10]. Известно, что анатомия органо-минеральных образований, их динамическое поведение в меняющихся условиях, существование сложных взаимосвязей между ними и минералообразующей средой способны накапливать и хранить информацию о процессе развития, а биоминерал в современном понимании — это сложная целостная функциональная система, развивающаяся по минералогическим законам [11].

Специфика образования органо-минеральных агрегатов состоит в том, что их развитие связано не только с физическими и химическими параметрами, что характерно для классической минералогии, но и с биохимическими процессами развития живой материи [11–15]. Длительное время с помощью физико-химических методов исследуют патогенные биоминеральные образования человеческого организма, такие как уролиты, холелиты, зубные,

слюнные и прочие полиминеральные образования, легко извлекаемые из организма из-за отсутствия тесной связи с тканью [16–18]. Минерализация тканей изучена значительно хуже. В настоящее время в соответствии с потребностями протезирования хорошо изучен физиогенный процесс минерализации костной ткани [8]. В последнее время фиксируется значительный рост и распространение патогенной костной минерализации, связанной с коксартрозом (патология тазобедренного сустава: при данном заболевании синовиальная жидкость в суставной полости становится густой) [19, 20].

Синовиальная жидкость — это экссудат, который вырабатывает суставная оболочка, состоящая из соединительной ткани и выстилающая костные и хрящевые поверхности. Синовиальная жидкость характеризуется постоянством физико-химических и микроскопических свойств и содержит основные компоненты плазмы крови. В норме суставная жидкость прозрачная. Помутнение появляется и усиливается за счет увеличения содержания белка, клеточных элементов, образования и роста кристаллов [20]. Состав синовии постоянно меняется: при малейшем отклонении от нормы меняется количество и состояние клеток, химические и физические свойства синовиальной жидкости. При воспалении сустава в ней резко повышается количество белка [21].

Таблица 1. Средние концентрации неорганических ионов синовиальной жидкости человека при значениях pH 7.40 ± 0.05

Компонент-ион	Концентрация, ммоль/л
Кальций	2.53
Фосфаты	4.38
Натрий	140.00
Магний	1.10
Калий	4.60
Хлориды	103.00
Карбонаты	27.00
Сульфаты	11.40

Таблица 2. Концентрации вводимых органических примесей

Соединение	Концентрация, мг/л
Альбумин	5, 10, 15, 20
Глюкоза	60, 80, 90, 110
Глицин	30, 40, 50, 60
Пролин	30, 40, 50, 60
Лимонная кислота	1, 5, 10, 15

Главной неорганической фазой при патогенной минерализации в коллагеновых и мышечных тканях, так же как в костной и зубной тканях, является фосфат кальция, который относят к карбонатсодержащему гидроксилапатиту. Состав такого гидроксилапатита, как правило, нестехиометрический из-за присутствия значительных количеств посторонних примесей [22]. Этот апатит относится к типичным биогенным минералам, тесно связанным пространственно, структурно и морфологически с компонентами минералообразующей среды.

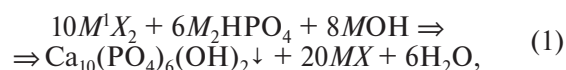
Таким образом, изучение процессов кристаллизации малорастворимых соединений, образующихся в организме человека, является перспективным направлением исследования. Сложность изучения кристаллизации в биологических жидкостях заключается в том, что в их состав входит большое число неорганических и органических компонентов [22], а также отмечается множество факторов, влияющих на процессы кристаллизации в биосредах [8]. Кроме того, образование ряда соединений происходит в неравновесных условиях, и за их возникновение отвечают кинетические факторы [23]. Поэтому важное фундаментальное и прикладное значение имеет установление кинетических закономерностей роста минеральных фаз из прототипов синовиальной жидкости человека.

Цель работы — изучение кинетических закономерностей кристаллизации из модельных растворов синовиальной жидкости человека (неорганический состав) и установление роли органических добавок на параметры кристаллизации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для расчета состава модельных систем использовали значения средней концентрации неорганических веществ, входящих в синовиальную жидкость человека (табл. 1) [21]. Выбор исходных реагентов и их соотношение в растворе определяли таким образом, чтобы концентрации ионов и ионная сила раствора были максимально приближены к параметрам моделируемой системы. В качестве исходных реагентов использовали соли марок ЧДА и ХЧ и бидистиллированную воду.

В основе образования осадка из прототипа синовиальной жидкости лежит реакция получения гидроксилапатита:



где $M = Na^+, K^+$; $M^1 = Ca^{2+}$, Mg^{2+} ; $X = Cl^-$.

Для каждой серии экспериментов были приготовлены растворы, содержащие катионы и анионы, в присутствии которых в данных условиях не образуются малорастворимые соединения. В каждом эксперименте проводили корректировку значений pH до физиологического значения 7.4 ± 0.01 путем добавления 30%-ного раствора гидроксида или концентрированной соляной кислоты. После смешения эквивалентных объемов получали раствор с заданным пересыщением и рассчитанной концентрацией компонентов. В работе использовали составы модельных растворов синовиальной жидкости с пересыщением $S = 1.5, 2.0, 2.5$.

Известно, что, когда кристалл растет из раствора, на скорость его роста может сильно влиять присутствие посторонних веществ, растворенных в кристаллизационной среде. Заметное действие оказывают даже малые количества примесей. Примеси могут действовать на скорость роста всех граней более или менее одинаково [24].

Для изучения влияния органических веществ в модельную систему добавляли соответствующие компоненты: глюкозу, белок (альбумин), аминокислоты (глицин, пролин), лимонную кислоту в концентрации, равной и превышающей физиологическую концентрацию (табл. 2). Выбор данного набора органических добавок обусловлен их содержанием в составе синовиальной жидкости человека.

В модельном растворе оценивали скорость кристаллизации с помощью турбидиметрического и потенциометрического методов. Все опыты

Таблица 3. Кинетические параметры кристаллизации из модельного раствора синовии

Участок	Пересыщение	Константа, 10^{-3} с^{-1}
1	1.5	2.3 ± 0.4
	2.0	3.5 ± 0.1
	2.5	3.6 ± 0.4
2	1.5	0.7 ± 0.2
	2.0	0.4 ± 0.1
	2.5	0.5 ± 0.1

проводили в термостатируемых условиях при температуре 37°C в отсутствие перемешивания.

Методика турбидиметрического определения кинетических характеристик кристаллизации. Для выявления кинетических зависимостей процесса кристаллизации из модельных систем был использован турбидиметрический метод — метод анализа мутных сред, основанный на измерении интенсивности поглощенного ими света. Рассеянный свет можно считать фиктивно поглощенным, поэтому есть все основания принять, что закономерности рассеяния света подчиняются уравнению Бугера—Ламберта—Бера:

$$A = \varepsilon l C, \quad (2)$$

где ε — молярный коэффициент, A — оптическая плотность раствора, l — толщина светопоглощающего раствора, C — концентрация раствора [моль/л].

В качестве холостого раствора использовали дистиллированную воду. Оптическую плотность растворов измеряли при длине волны $\lambda = 670 \text{ нм}$ в стеклянных кюветах со светопоглощающим слоем толщиной $l = 2.007 \text{ см}$. Показания колориметра отмечали по секундомеру через определенные промежутки времени, подобранные эмпирическим путем. Показания прибора снимали до тех пор, пока оптическая плотность во времени не переставала изменяться. В каждом опыте проводили три параллельных измерения. Погрешность не превышала 5%.

Методика потенциометрического определения ионов кальция. Для изучения кинетики кристаллизации (частных зависимостей) по осадкообразующим ионам (ионам кальция) был использован потенциометрический метод и иономер “И-150-МИ”. Концентрацию ионов кальция в процессе кристаллизации определяли методом прямой потенциометрии с использованием ионоселективного электрода.

Перед измерениями электрод промывали дистиллированной водой и слегка просушивали фильтровальной бумагой. Кристаллизацию проводили в термостатируемой ячейке при температуре

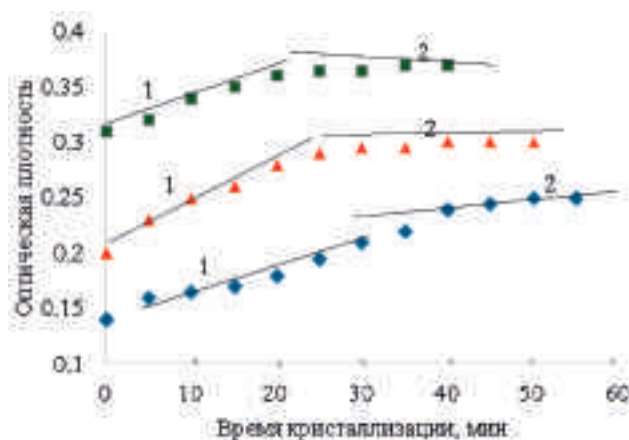


Рис. 1. Зависимость оптической плотности модельного раствора от времени кристаллизации при пересыщении $S = 1.5$ (ромбы), 2.0 (треугольники), 2.5 (квадраты): 1 — рост образовавшихся частиц; 2 — рост, агрегация и агломерация частиц.

$25 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Ячейку предварительно промывали хромовой смесью, а затем ополаскивали дистиллированной водой. Потенциал в анализируемом растворе измеряли через определенные промежутки времени и по градуировочному графику определяли концентрацию ионов Ca^{2+} . Эксперимент повторяли трижды. Погрешность измерений составила 5–10%.

Методика изучения морфологии частиц твердой фазы. Морфологию и особенности строения поверхности твердых фаз исследовали методом растровой электронной микроскопии (РЭМ) в электронном микроскопе JSM-6610LV (JEOL). Удельную поверхность образцов исследовали по методике одноточечной адсорбции азота при 77.4 К на адсорбционном приборе “Сорбтометр” производства ООО “Катакон” (Россия). Расчет полученных величин $S_{\text{уд}}$ выполнен методом Брунауэра—Эммета—Теллера (БЭТ). Математическую обработку всех данных осуществляли с использованием статистических программ Static2 и Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования кристаллизации модельных растворов синовии при варьировании пересыщения и концентраций органических добавок были получены кинетические зависимости (рис. 1). На всех экспериментальных кривых можно выделить два участка, соответствующих росту образовавшихся частиц и росту, агрегации и агломерации частиц.

Для каждого из участков графическим методом был определен порядок реакции. И для первого, и для второго участков он равен нулю, что характерно для гетерогенных реакций ионного обмена,

Таблица 4. Значения констант кристаллизации в зависимости от пересыщения и концентрации примесей (участок I)

Добавка, мг/л	Концентрация, мг/л	Константа, 10^3 c^{-1}		
		$S = 1.5$	$S = 2$	$S = 2.5$
Без добавки		2.3 ± 0.4	3.5 ± 0.1	3.6 ± 0.4
Глюкоза	60	4.2 ± 0.2	3.0 ± 0.4	1.8 ± 0.2
	80	2.4 ± 0.1	3.6 ± 0.6	2.6 ± 0.4
	90	2.4 ± 0.1	3.6 ± 0.4	3.6 ± 0.5
	110	1.9 ± 0.2	2.6 ± 0.3	2.6 ± 0.2
Глицин	30	2.0 ± 0.1	2.0 ± 0.2	2.0 ± 0.1
	40	2.0 ± 0.3	2.0 ± 0.3	2.0 ± 0.3
	50	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2
	60	1.4 ± 0.3	0.5 ± 0.1	1.5 ± 0.4
Пролин	30	2.0 ± 0.2	2.6 ± 0.4	2.6 ± 0.4
	40	1.4 ± 0.3	2.6 ± 0.3	2.6 ± 0.3
	50	1.4 ± 0.4	2.0 ± 0.2	2.0 ± 0.2
	60	1.4 ± 0.2	2.0 ± 0.5	2.6 ± 0.4
Альбумин	5	1.8 ± 0.2	1.6 ± 0.6	3.4 ± 0.5
	10	0.8 ± 0.4	1.4 ± 0.4	1.0 ± 0.1
	15	0.8 ± 0.4	2.4 ± 0.5	1.2 ± 0.3
	20	0.5 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.0 ± 0.2
Лимонная кислота	1	1.8 ± 0.2	1.6 ± 0.4	1.8 ± 0.2
	5	1.8 ± 0.3	1.6 ± 0.3	1.5 ± 0.4
	10	2.0 ± 0.1	1.4 ± 0.4	1.2 ± 0.3
	15	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.4	1.2 ± 0.4

протекающих в растворе. Также были рассчитаны соответствующие константы скорости реакции для двух участков (табл. 3).

Расчеты показывают, что для первого участка это значение больше, чем для второго, при всех рассматриваемых величинах пересыщения. Такое поведение указывает на то, что первая стадия лимитируется скоростью диффузии ионов к поверхности вещества твердой фазы, что подтверждается данными [24, 25]. При изучении кинетики кристаллизационных процессов наибольший интерес представляет первый участок, который в большей степени соответствует росту кристаллов.

Отметим, что константа скорости кристаллизации уменьшается с ростом пересыщения. Это можно объяснить тем, что при увеличении содержания осадкообразующих ионов в исходном растворе растет число зародышей кристаллизации, поэтому замедляется скорость роста кристаллов. При малых пересыщениях в системе преобладает гетерогенное зарождение и осуществляется

дальнейший рост, а в системе с большей концентрацией кристаллообразующих компонентов реализуется гомогенный механизм зарождения с появлением большего количества критических зародышей, преобладающими являются процессы коагуляции [27].

Аналогичные экспериментальные зависимости были получены для модельных растворов синонии с органическими добавками (табл. 4, 5). При сравнении влияния добавок на первом участке кинетических кривых видно, что при минимальном пересыщении глюкоза, глицин и лимонная кислота вызывают ингибирование роста кристаллов, а добавки пролина и альбумина проявляют ускоряющий эффект. При максимальном пересыщении модельного раствора синонии все добавки, кроме глюкозы, обладают ингибирующим эффектом (рис. 2, 3). При взаимодействии глюкозы с исследуемым раствором возможно образование глюконата кальция ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14}$), который может способствовать гетерогенному зарождению ввиду

Таблица 5. Значения констант кристаллизации в зависимости от пересыщений и концентрации примесей (участок 2)

Примесь, мг/л	Концентрация, мг/л	Константа, 10^3 c^{-1}		
		$S = 1.5$	$S = 2$	$S = 2.5$
Без добавки		0.7 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1
Глюкоза	60	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.2	1.0 ± 0.1
	80	0.6 ± 0.2	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1
	90	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.1	0.6 ± 0.1
	110	1.0 ± 0.3	1.2 ± 0.1	0.5 ± 0.3
Глицин	30	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.3
	40	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.2
	50	1.0 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.2
	60	0.6 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1
Пролин	30	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2	1.8 ± 0.3
	40	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	1.4 ± 0.2
	50	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2	1.0 ± 0.1
	60	1.0 ± 0.1	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.1
Альбумин	5	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.3 ± 0.1
	10	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.6 ± 0.2
	15	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.8 ± 0.3
	20	0.3 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.8 ± 0.2
Лимонная кислота	1	0.3 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.1
	5	0.6 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1
	10	0.8 ± 0.3	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1
	15	0.8 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.6 ± 0.1

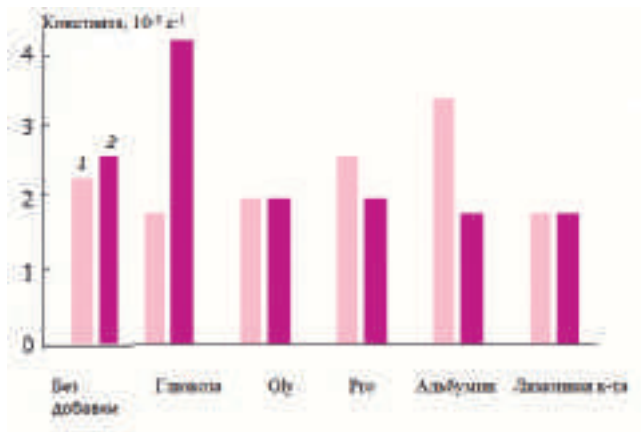


Рис. 2. Константы кристаллизации для минимальных концентраций различных добавок при пересыщении S (участок 1): минимальном 1.5 (1), максимальном 2.5 (2).



Рис. 3. Константы кристаллизации для минимальных концентраций различных добавок при пересыщении S (участок 2): минимальном 1.5 (1), максимальном 2.5 (2).

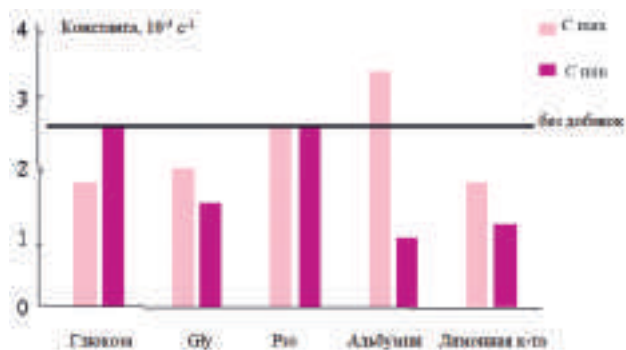


Рис. 4. Константы кристаллизации при максимальной и минимальной концентрациях различных добавок и $S = 2.5$ (участок 1).

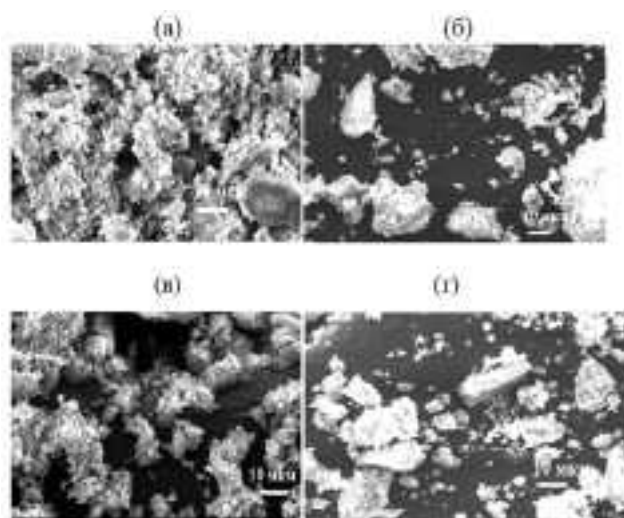


Рис. 5. РЭМ-изображения (1000-кратное увеличение) полученных образцов чистого гидроксилапатита (а) и в присутствии альбумина концентрацией 5 (б), 7 (в), 10 г/л (г).

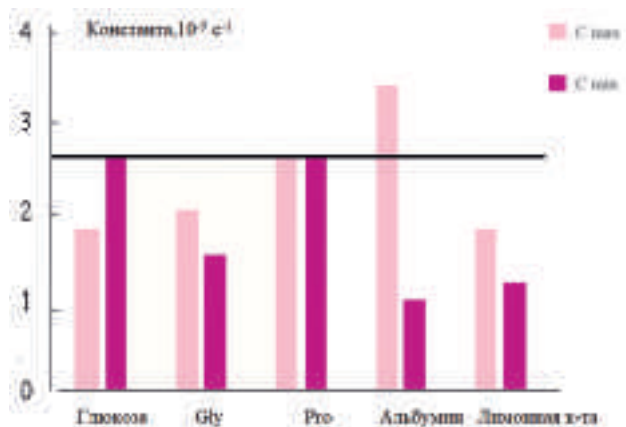


Рис. 6. Константы кристаллизации при максимальной и минимальной концентрациях добавок и $S = 2.5$ (участок 2).

образования затравки, необходимой для кристаллизации фосфатов кальция, и тем самым катализировать процесс агрегации частиц.

Таким образом, увеличение пересыщения раствора нивелирует влияние ряда органических добавок на процесс кристаллизации в модельном растворе синовии, что хорошо согласуется с исследованиями кристаллизации других физиологических растворов [7, 23, 27].

На втором участке кинетических кривых эффект влияния добавок нивелируется во всем диапазоне пересыщений и только в случае глюкозы (как и на первом участке, наблюдается незначительное увеличение), а в случае пролина отмечается увеличение константы скорости реакции при максимальном пересыщении в 5 раз, что, вероятно, связано со строением данного соединения и влиянием стерического эффекта.

Для выявления влияния концентрации органических добавок на кинетику кристаллизации построены диаграммы констант скорости реакции для минимальной и максимальной концентраций примесей (рис. 4).

Видно, что на первом участке кинетической кривой при максимальной и минимальной концентрациях все добавки обладают ингибирующим действием, а с ростом концентрации примеси данный эффект возрастает для глицина и лимонной кислоты. Наибольшее влияние концентрации примеси характерно для альбумина при его максимальном значении (рис. 4).

Известно, что альбумин является одним из важнейших белков, необходимых для функционирования человеческого организма (составляет 40–60% от общего количества белка плазмы). Он обеспечивает транспорт веществ, инициирует минерализацию и регулирует скорость роста кристаллов минеральной фазы, выступает резервом аминокислот для синтеза вновь образовавшихся белков.

Исследование текстуры и морфологии осадков, полученных в присутствии альбумина из модельного раствора синовии, проведено методами БЭТ и РЭМ. Установлено, что присутствие альбумина в модельной среде приводит к формированию композитов с меньшей удельной поверхностью (табл. 6).

При содержании альбумина 10 г/л удельная площадь образца в 5 раз меньше удельной поверхности образца чистого гидроксилапатита. Можно предположить, что снижение площади удельной поверхности происходит за счет адсорбционных взаимодействий заряженных участков белка с поверхностью нестехиометричного карбонатсодержащего гидроксилапатита.

На РЭМ-изображениях образцов видно, что частицы чистого гидроксилапатита имеют

чешуйчатоподобную форму и образуют агрегаты размером до 100 мкм (рис. 5). Использование в качестве добавки альбумина приводит к формированию конгломератов частиц неправильной формы размером 1–350 мкм. При увеличении концентрации альбумина размеры увеличиваются до 500 мкм. С ростом содержания альбумина в модельном растворе частицы приобретают округлую форму, поверхность самих осадков становится более однородной.

Анализ данных на втором участке кинетических кривых (рис. 6) показал, что при кристаллизации наибольшим промотирующим эффектом обладает пролин при максимальной и минимальной концентрациях соответственно, а также глюкоза в минимальной концентрации.

Для изучения частных кинетических характеристик в отношении ионов кальция были получены временные зависимости концентрации ионов в процессе кристаллизации при пересыщении $S = 1.2, 2.0, 2.5$ (рис. 7). Для количественной интерпретации полученных данных определены порядок и частная константа реакции кристаллизации (табл. 7).

Обработка экспериментальных данных показывает, что порядок реакции равен нулю, что характерно для гетерогенных реакций ионного обмена, протекающих в растворе. Кинетическая константа для ионов кальция в отсутствие примесей в 2 и более раз превышает константу скорости реакции, полученную в присутствии всех используемых добавок, что соответствует основному уравнению реакции образования карбонатсодержащего гидроксилапатита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При исследовании кинетики кристаллизации определены порядок и константы реакции. Порядок реакции кристаллизации для всех рассмотренных систем равен нулю. Константа кристаллизации на первом участке кинетической кривой больше, чем на втором. Кинетическая константа для ионов кальция в отсутствие примесей больше, чем при их наличии.

Установлено влияние органических добавок на процессы кристаллизации в модельном растворе синонии (неорганический состав): на первом участке кинетических кривых глюкоза проявляет ускоряющий эффект при максимальном пересыщении, альбумин — при минимальном; на втором участке при максимальном пересыщении глюкоза и пролин демонстрируют ускоряющий эффект; с ростом концентрации эффект ингибирования стадии роста уменьшается для всех примесей, в большей степени этот эффект характерен для альбумина.

Таблица 6. Площадь удельной поверхности образцов гидроксилапатит/альбумин

Образец	$S_{уд}, \text{м}^2/\text{г}$
ГА	130 ± 7
ГА/Альбумин 5 г/л	44 ± 2
ГА/Альбумин 7 г/л	48 ± 2
ГА/Альбумин 10 г/л	25 ± 2

Примечание. ГА — гидроксилапатит.

Таблица 7. Частные кинетические характеристики кристаллизации для ионов кальция и модельного раствора синовиальной жидкости при максимальном пересыщении и максимальной концентрации примеси

Примесь	Концентрация примеси, мг/л	Константа, 10^3с^{-1}
Без добавки		0.218
Глюкоза	110	0.098
Глицин	60	0.091
Пролин	60	0.058
Альбумин	20	0.116
Лимонная кислота	15	0.097

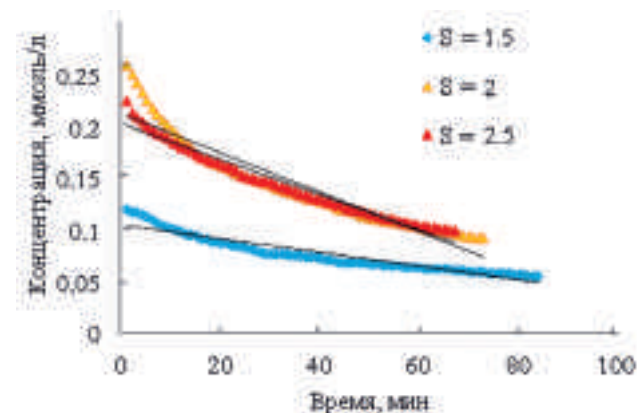


Рис. 7. Зависимость концентрации ионов кальция Ca^{2+} от времени в процессе кристаллизации.

Работа выполнена в рамках Госзадания Министерства науки и высшего образования РФ (тема № 075-03-2023).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borah B.M., Halter T.J., Xie B. et al. // J. Colloid Interface Sci. 2014. V. 425. P. 20.
2. Adler R.A., El-Hajj Fuleihan G., Bauer D.C. et al. // J. Bone Miner. Res. 2016. V. 31. P. 16.

3. *Golovanova O.A.* // Chem. Sustain. Develop. 2021. V. 29. № 1. P. 26.
4. *Ganda K., Puech M., Chen J.S. et al.* // Osteoporos Int. 2013. V. 24. P. 393.
5. *Golovanova O.A., Chikanova E.S.* // Crystallography Reports. 2015. V. 60. № 6. P. 960.
6. *Evans D., Webb P.B., Penkman K., Kroger R., Allison N.* // Cryst. Growth Des. 2019. V. 19. № 8. P. 4300.
7. *Izatulina A.R., Nikolaev A.M., Kuz'mina M.A. et al.* // Crystals. 2019. V. 9. № 5. P. 259.
8. *Golovanova O.A., Gerk S.A., Mylnikova T.S.* // Biogenic-Abiogenic Interactions in Natural and Anthropogenic Systems Lecture Notes in Earth System Sciences. Switzerland: Springer, 2016. P. 443.
9. *Korneev A.V., Frank-Kamenetskaya O.V., Izatulina A.R.* // Crystals. 2020. V. 10. № 6. P. 1.
10. *Ros E., Navarro S., Fernandez I. et al.* // Gastroenterology. 1986. V. 91. № 3. P. 703.
[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90642-6](https://doi.org/10.1016/0016-5085(86)90642-6)
11. *Юшкин Н.П.* Биоминеральные взаимодействия. М.: Наука, 2002. 60 с.
12. *Roach P., Eglin D., Rohde K., Perry C.C.* // J. Mater. Sci. Mater. Med. 2007. V. 18. P. 1263.
13. *Feng B., Chen J., Zhang X.* // Biomaterials. 2002. V. 23. P. 2499.
14. *Щербо А.П., Цимбалстов А.В., Пухур О.Л., Трифонов Б.В.* // Вестн. С.-Петерб. гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова. 2007. № 1 (2). С. 124.
15. *Пухур О.Л., Сериков А.А., Янковский В.В. и др.* // Экология и развитие общества. 2014. № 1–2 (10). С. 93.
16. *Каткова В.И., Амосова О.Е., Шанина С.Н.* // Вестн. Кольского науч. центра РАН. 2018. № 4 (10). С. 31.
17. *Кузьмичева Г.М., Антонова М.О., Руденко В.И. и др.* // Фундаментальные исследования. Химические науки. 2012. № 9. Ч. 1. С. 193.
18. *Полиенко А.К., Поцелуев А.А., Ильенок С.С.* // Изв. Томского политех. ун-та. 2012. Т. 320 № 1. С. 11.
19. *Lemesheva S.A., Golovanova O.A., Izmailov R.R.* // Bull. Kazan Technol. University. 2010. № 2. P. 45.
20. *Ensrud K.E., Barrett-Connor E.L., Schwartz A. et al.* // J. Bone Miner. Res. 2004. V. 19. P. 1259.
21. *Лемешева С.А.* Дис. “Химический состав, свойства костного апатита и его аналогов”... канд. хим. наук. Омск, МПГУ, 2009. 155 с.
22. *Kolesnikov I.E., Nikolaev A.M., Frank-Kamenetskaya O.V. et al.* // Opt. Mater. 2020. V. 99. P. 109550.
23. *Golovanova O.A., Solodyankina A.A.* // Crystallography Reports. 2017. V. 62. P. 497.
24. *Козлова О.Г.* Рост и морфология кристаллов. М.: МГУ, 1972. 303 с.
25. *Фролов Ю.Г.* Курс коллоидной химии. Поверхностные явления и дисперсные системы. М.: Химия, 1988. 464 с.
26. *Skinner H.C.W.* // Notes in Mineralogy. 2000. V. 2. P. 383.
27. *Golovanova O.A., Chikanova E.S.* // Crystallography Reports. 2015. V. 60. № 6. P. 960.