

На правах рукописи

Скобин Михаил Игоревич

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И СТРОЕНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ ГЕПАРИНА С ИОНАМИ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ
ЭЛЕМЕНТОВ**

1.4.4. Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

ТВЕРЬ – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственный университет» на кафедре неорганической и аналитической химии.

Научный руководитель – кандидат химических наук, доцент
Феофанова Мариана Александровна

Официальные оппоненты: **Ковальчукова Ольга Владимировна**,
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО
«Российский государственный университет
им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн.
Искусство)», профессор кафедры
неорганической и аналитической химии;

Черкасова Татьяна Григорьевна,
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО
«Кузбасский государственный технический
университет им. Т.Ф.Горбачева», директор
Института химических и нефтегазовых
технологий.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Ивановский государственный
химико-технологический университет»

Защита состоится «29» февраля 2024 г. в 14:00 на заседании диссертационного
совета 24.2.411.02, при ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет»
по адресу: 170002, г. Тверь, Садовый переулок, 35, ауд.226.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Тверской
государственный университет» по адресу: 170100, г. Тверь, ул. Трехсвятская, д.
16/31 и на сайте ТвГУ <https://dissertations.tversu.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Е.В. Барабанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Различные соединения лантаноидов, используются в медицине с 19 века, и в настоящий момент интерес к ним только растет. Ионы лантаноидов La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+} (Ln) не являются биологически необходимыми элементами, однако они обладают большим спектром полезных свойств [1]. Экспериментальным путем установлено, что ионы лантаноидов могут оказывать фармакологическое воздействие: уменьшение кровяного давления и аппетита, снижение уровня глюкозы и холестерина, а также проявлять антикоагулянтный эффект [2]. Показано, что нерадиоактивные соли лантаноидов нетоксичны для живых организмов [3, 4]. К примеру, оксалат церия использовался для устранения тошноты при беременности [5].

Особое значение для медицины приобретают комплексные соединения редкоземельных элементов (РЗЭ). Важным аспектом применения координационных соединений лантаноидов является то, дозировано поступают из препарата в организм в виде медленно образующегося аква-комплекса [6].

В настоящее время лантаноиды получили широкое распространение в магнитно-резонансных методах исследования в медицине. В этой области медицины комплексы некоторых РЗЭ могут использоваться для контрастирования определенных тканей и органов [7, 8].

Широкое распространение в качестве меток получили комплексы европия (III) в иммуноанализе. Основным требованием для любого иммуноанализа является то, что должна быть возможность каким-либо образом пометить антитело или антиген меткой, которая является стабильной и легко обнаруживаемой в условиях анализа [8].

Наиболее важным фармакологическим свойством лантаноидов, является их высокая антикоагулянтная активность. Функциональный ответ организма наступает стремительно и продолжается в убывающей степени в течение суток [9]. Способность лантаноидов влиять на коагуляционный каскад связана с их способностью замещать Ca^{2+} в различных тканях и биологически значимых соединениях. Сходство ионных радиусов кальция и лантаноидов позволяет использовать РЗЭ при лечении остеопороза [8].

Высокомолекулярный гепарин (Нер) представляет собой гликозаминогликан, состоящий из замещенных повторяющихся дисахаридных звеньев D-глюкозамина и уроновой кислоты. Полимер является сильнокислым полиоксианионом, а O-сульфаты и N-сульфонаты являются основными заместителями. Данный биополимер широко используется, как антикоагулянт в медицине.

При анализе большого массива исследовательских работ стало очевидно, что гепарин способен образовывать комплексные соединения практически со всеми двух- и трехзарядными катионами металлов, в том числе и с лантаноидами [10]. Внушительное число катион-связывающих центров (сульфатные, сульфамидные, гидроксильные и карбоксильные группы, а также гликозидные атомы кислорода) и их стереохимическое расположение позволяет

осуществлять комплексное координационное хелатирование широкого ряда неорганических катионов. Связываясь с гепарином, эти катионы могут менять свою активность (например, усиливая или ослабляя свои типичные эффекты) или кардинально изменять свои функции. Известно, что гепарин способен образовывать молекулярные комплексы с аминокислотами, которые также как и комплексы гепарина с ионами РЗЭ обладают повышенной антикоагулянтной активностью вследствие синергизма компонентов [11].

Высокомолекулярный гепарин очень востребован, как антикоагулянт, в современной медицине. Однако этот ценный гликозаминогликан способен связываться с некоторыми белками, вызывая тромбоцитопению [12]. Вследствие чего приобретает актуальность задача по повышению антикоагулянтного эффекта с одновременным снижением дозы вводимого при терапии высокомолекулярного гепарина. Одним из способов решения вышеописанной проблемы является усиление антикоагулянтного эффекта за счет последовательного введения в кровеносную систему высокомолекулярного гепарина и соли лантаноида [11]. Очевидно, что использование такого многокомпонентного антикоагулянта вносит дополнительные риски и усложняет процесс гепаринотерапии. Более простым и надежным способом усиления антикоагулянтной активности и одновременного ослабления побочных эффектов может быть использование комплексных соединений редкоземельных элементов с гепарином.

Таким образом, получение комплексных соединений гепарина с рядом ионов РЗЭ ($[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_x\text{Hep}]_n$), установление закономерностей их образования и устойчивости, а также особенностей взаимосвязи строения комплексов с физико-химическими свойствами является актуальной проблемой физической химии.

Степень разработанности темы исследования. Существует ряд работ, где авторы исследуют взаимодействие ионов лантаноидов с высокомолекулярным гепарином преимущественно в растворе. В работах [10, 13, 14] было исследовано комплексообразование гепарина с некоторыми ионами лантаноидов Me^{3+} (Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Ho^{3+} , Tm^{3+}), в работе [10] обнаружено образование комплексов состава $[\text{MeH}\text{Hep}_2]^{4-}$, $[\text{MeHep}]$, $[\text{MeH}_{-1}\text{Hep}]^{2-}$, $[\text{MeH}_{-2}\text{Hep}]^{3-}$, определены логарифмы констант образования/устойчивости ($\lg\beta$). Стоит отметить, что во всех подобных исследованиях использовался гепарин, имеющий четырехосновное мономерное звено, а данные по взаимодействию гепарина с такими ионами, как Ce^{3+} , Dy^{3+} , Er^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+} , в растворе полностью отсутствуют.

Однако, представленные в работе [10] результаты требуют дополнительного осмысления. Автор никак не объясняет образование протонированного билигандного комплекса при отсутствии протонированной монолигандной и средней билигандной форм. К тому же мольное соотношение компонентов в системе составляло 1:1. Образование комплексных форм $\text{MeH}_{-1}\text{Hep}^{2-}$ и $\text{MeH}_{-2}\text{Hep}^{3-}$ обнаружено авторами в слабощелочной среде, где уже достаточно заметно проявляется гидролиз катионов лантаноидов. В работе [15] утверждается, что увеличение $\text{pH} > 6.2$ повлечет образование гидроксидов и

одновременное разрушение такого малоустойчивого комплекса, как $[\text{MeHep}]^-$.

В работе [10] были исследованы твердые комплексы, полученные из систем типа: $\text{Me}(\text{NO}_3)_3 - \text{Na}_4\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$ (Me^{3+} : Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Ho^{3+} , Tm^{3+}). Методом термогравиметрии было определено количество кристаллизационной воды и предложены следующие формы выделенных соединений $\text{Na}[\text{MeHep}] \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (где x имеет значение от 4 до 9). Предполагается, что комплексообразование идет в полимерной матрице, однако автор игнорирует полимеризационные процессы и приводит форму комплекса островного типа, содержащего ион натрия. Также в работе [10] приведены результаты элементного анализа, полученных твердых гепаринатов, на массовое содержание водорода, углерода, азота и металла.

Неясно, каким методом был проведен этот анализ и на каком оборудовании, к тому же отсутствуют данные по сере и натрию, что не позволяет определить основность мономерного звена гепарина и представлять форму комплекса, как $\text{Na}[\text{MeHep}] \cdot x\text{H}_2\text{O}$.

Данные о комплексных соединениях гепарина, имеющего трехосновное мономерное звено и используемого в настоящей работе, и ионов лантаноидов отсутствуют, хотя такой гепарин и обладает более высокой степенью гомогенности состава, а значит и большей предсказуемостью поведения в различных химических реакциях, и лучшей термоустойчивостью, относительно гепарина, содержащего в своем составе четырехосновные мономерные звенья. Отсутствие информации о величинах логарифмов констант образования комплексных форм $[\text{LnHep}]_n$ (Ln^{3+} : La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+}) не позволяет однозначно оценить изменение воздействия конкретного иона лантаноида на понижение концентрации Ca^{2+} в крови за счет введения исследуемых комплексов в кровоток. Установление количественных зависимостей между химическим составом твердых комплексов лантаноидов и гепарина, их структурой и свойствами позволит получить данные о биологической активности и стабильности фармацевтической субстанции, определить срок годности лекарственного препарата для медицинского применения и условия хранения.

Цель диссертационного исследования: является установление количественных зависимостей между химическим составом комплексов всего ряда лантаноидов с гепарином, их структурой и физико-химическими свойствами.

Достижение поставленной цели потребовало решить следующий перечень взаимосвязанных задач:

1. С использованием методов рН-метрического титрования и математического моделирования химических равновесий для систем типа: $\text{Ln}^{3+} - \text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$ (Ln^{3+} : La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+} ; Hep^{3-} - трехосновное мономерное звено исследуемого гепарина), рассчитать математические модели химических равновесий с последующим ранжированием идентифицируемых комплексных формы по устойчивости.

2. Выделить из растворов $\text{Ln}^{3+} - \text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$ в твердом виде индивидуальные

координационные соединения $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_x\text{Hep}]_n$ и определить для каждого комплекса брутто-формулу и количество внутрисферной воды.

3. На основе данных синхронного термического анализа выделить основные стадии и предложить возможный механизм термодеструкции изучаемых твердых комплексных форм с последующей оценкой их термической устойчивости.

4. По результатам ИК-спектроскопического исследования определить способ координации мономерного звена гепарина с трехвалентными ионами лантаноидов в исследуемых комплексах.

5. Определить оптимальный метод квантовохимического моделирования комплексного мономерного звена высокомолекулярного гепарина с ионами лантаноидов и получить для каждого исследуемого комплекса геометрическую структуру.

Объект исследования: высокомолекулярный гепарин, в частности его трехосновное мономерное звено, и средние комплексы гепарина с ионами лантаноидов (III).

Предмет исследования: взаимодействие трехосновного мономерного звена гепарина с ионами лантаноидов, а также количественные зависимости между химическим составом комплексов всего ряда лантаноидов с гепарином, их структурой и физико-химическими свойствами.

Научная новизна работы: впервые исследованы химические равновесия в водных системах $\text{Ln}^{3+}\text{-Hep}^{3-}$ (Ln^{3+} : La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+}) и рассчитаны константы устойчивости комплексных форм ($[\text{LnHep}]$), состоящих из трехосновного мономерного звена гепарина и иона лантаноида; впервые выделены в твердом виде «островные» комплексные соединения гепарина с рядом ионов РЗЭ, не содержащие внешнесферные ионы натрия; обнаружено, что исследуемые комплексы $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_x\text{Hep}]_n$ претерпевают стадию «перестройки» при смене комплексообразователя с Ho^{3+} на Er^{3+} ; посредством элементного и термического анализа были получены термические характеристики и брутто-формулы исследуемых комплексов; на основе данных ИК-спектроскопии и результатов квантовохимического моделирования предположен способ координации функциональных групп и вероятные структурные формулы комплексного соединения мономерного звена гепарина с ионами лантаноидов; выявлен оптимальный функционал (M06-HF) для квантовохимического моделирования комплексов гепаринатов и аналогичных им соединений; впервые проведено моделирование структуры $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_x\text{Hep}]_n$ методом DFT с использованием функционала M06-HF в сочетании с базисным набором функций CSDZ*+.

Практическая значимость. Отработаны методики синтеза и анализа состава твердых комплексов всего ряда лантаноидов с гепарином. Заложены теоретические и экспериментальные основы получения новых препаратов с улучшенным антикоагулянтным эффектом на основе комплексных соединений гепарина с ионами РЗЭ.

Методология и методы исследования. Взаимодействие гепарина с

ионами лантаноидов в водных растворах исследовано методом рН-метрического анализа. С помощью программы New DALSFEK (КСМ Soft, 2000) была составлена математическая модель и проведены расчеты моделей химических равновесий, а также определены константы устойчивости исследуемых комплексных форм. Данные синхронного термического анализа получены на приборе Netzsch STA 449 F3 Jupiter. Состав мономерного звена натриевой соли гепарина и исследуемых комплексных соединений был определен методом рентгеноспектрального электронно-зондового анализа (EPMA) с использованием энергодисперсионного микроанализа Oxford INCA Energy 350 и растрового электронного микроскопа JEOL JSM-6610LV. ИК-спектры образцов записаны на приборе фирмы Bruker «Equinox 55» в диапазоне 450 – 7500 см⁻¹.

Личный вклад автора. Автор принимал участие в постановке цели и задач диссертации, а также в выборе методов исследования. Все эксперименты и синтез комплексных соединений, а также обработка и анализ результатов исследования были проведены либо лично, либо при непосредственном участии автора работы. Анализ и обобщение полученных данных, формулирование выводов с последующей их публикацией были проведены при активном участии автора диссертации.

Положения, выносимые на защиту:

1. В системах Ln³⁺ - H₂O - Hep³⁻ в диапазоне рН от 2.75 до 4.75, исключая гидролиз ионов лантаноидов, при 37°C существуют эквимоллярные (1:1) комплексные формы состава [LnHep] (Ln³⁺: La³⁺, Ce³⁺, Pr³⁺, Nd³⁺, Sm³⁺, Eu³⁺, Gd³⁺, Tb³⁺, Dy³⁺, Ho³⁺, Er³⁺, Tm³⁺, Yb³⁺, Lu³⁺).
2. В результате действия стерического фактора и проявления эффекта «лантаноидного сжатия» в комплексах второго типа [Ln²(H₂O)₄Hep]_n (Ln²: Er³⁺, Tm³⁺, Yb³⁺, Lu³⁺) происходит уменьшение дентатности мономерного звена гепарина относительно комплексов первого типа [Ln¹(H₂O)₃Hep]_n (Ln¹: La³⁺, Ce³⁺, Pr³⁺, Nd³⁺, Sm³⁺, Eu³⁺, Gd³⁺, Tb³⁺, Dy³⁺, Ho³⁺).
3. Ионы лантаноидов от La³⁺ до Ho³⁺ координируют гепарин через атомы кислорода карбоксилатной, гидроксильной, сульфатной и аминосульфатной групп; ионы от Er³⁺ до Lu³⁺ теряют связь с гидроксильной группой и связываются с Hep³⁻ только с помощью карбоксилатной, сульфатной и аминосульфатной групп; в комплексах карбоксилатная группа монодентатна по отношению к Yb³⁺ и Lu³⁺, а к ионам от La³⁺ до Tm³⁺ бидентатна.
4. Термодеструкция исследуемых образцов состоит из трех основных этапов: удаление внутрисферной воды; термодеструкции комплексного соединения и разрушение мономерного звена гепарина; термической деструкции неорганического продукта Ln₂(SO₄)₃ и догорание угля.
5. Для комплексов [Ln¹(H₂O)₃Hep]_n и [Ln²(H₂O)₄Hep]_n количество внутрисферной кристаллизационной воды составляет 3 и 4 молекулы соответственно и зависит от наличия связи между гидроксильной группой мономерного звена гепарина и ионом металла.
6. Кривые, демонстрирующие более высокую устойчивость комплексов [Ln¹(H₂O)₃Hep]_n, относительно прочности комплексов [Ln²(H₂O)₄Hep]_n в

растворе и в твердом виде, имеют однотипную Z-образную форму.

7. Для квантовохимического моделирования структуры исследуемых комплексов и подобных им структур наиболее достоверные результаты дает метод DFT с использованием функционала M06-HF в сочетании с базисным набором функций CSDZ*+.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов обеспечивается использованием современных физико-химических методов анализа, выполненных на поверяемом оборудовании, воспроизводимостью экспериментальных данных в пределах заданной точности, согласованностью с общепринятыми научными положениями и известными литературными данными.

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: XVIII Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений» (Туапсе, 2021), XXVIII Международной Чугаевской конференции по Координационной химии (Туапсе, 2021), XVIII научной конференции аспирантов и студентов химико-технологического факультета (Тверь, 2022), Всероссийской научно-технической конференции молодых учёных «Физика, химия и новые технологии». Каргинские чтения (Тверь, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023), XXIII Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2020), Международном молодёжном научном форуме «Ломоносов» (Москва, 2020).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ: 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных, 10 тезисов докладов всероссийских и международных конференций, а также 2 патента на изобретение.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, приложения и списка литературы, включающего 90 наименований. Работа содержит 123 страницы, включая 90 рисунков и 13 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **Введении** обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и основные задачи, отмечена научная новизна полученных результатов, продемонстрирована их теоретическая и практическая значимость, а также приведены положения, выносимые на защиту, и представлено описание апробации полученных результатов.

В **первой главе** (литературный обзор) представлены литературные данные о структуре мономерного звена высокомолекулярного гепарина и приведена общая информация об исследуемом полисахариде. Рассмотрены координационные способности гепарина, возможные способы его координации с ионами металлов. Представлен обзор работ, посвященных изучению металлокомплексов гепарина, с последующим их анализом.

Во **второй главе** (литературный обзор) изложены общие сведения о

лантаноидах, в том числе представлена информация об их физико-химических свойствах и применении в медицине, как в виде простых солей, так и в виде комплексных соединений. Для ряда лантаноидов рассмотрены особенности комплексообразования, выражающиеся в таких явлениях, как лантаноидное сжатие и тетрадный эффект.

В **третьей главе** (экспериментальная часть) сообщается об очистке и приготовлении используемых реактивов, описывается синтез исследуемых комплексных соединений гепарина с ионами лантаноидов. Представлена информация о методах изучения комплексообразования в растворах: рН-метрическое титрование и математическое моделирование. Описаны методики, использующиеся для изучения физико-химических свойств и строения твердых комплексов: рентгеноспектральный электронно-зондовый анализ (ЕРМА), ИК-спектроскопия и синхронный термический анализ (ДСК и ТГА).

В **четвертой главе** (результаты и их обсуждение) детально излагаются и обсуждаются результаты научной работы.

На основе данных рН-метрического титрования систем $\text{Ln}^{3+} - \text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$ и с помощью метода математического моделирования были составлены компонентные матрицы для исследуемых систем, включающие следующие базисные частицы и комплексные формы: Ln^{3+} , Hep^{3-} , H^+ , OH^- , $[\text{LnHep}]$, $[\text{HHep}]^{2-}$. При моделировании принимали допущение, что каждое мономерное звено макромолекулы гепарина участвует в равновесиях протонирования и комплексообразования независимо от других звеньев и, таким образом, ведет себя как обычный низкомолекулярный анион. При моделировании учитывается только одна константа протонирования Hep^{3-} , соответствующая протонированию карбоксилатной группы. Для сульфатной и аминосульфатной групп константы протонирования рН-метрическим методом в данном случае не определяются.

По результатам моделирования определено, что в системе $\text{Hep}^{3-} - \text{H}_2\text{O}$ образуется монопротонированная комплексная форма $[\text{HHep}]^{2-}$, а в системе $\text{Ln}^{3+} - \text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$ происходит формирование $[\text{HHep}]^{2-}$ и среднего комплекса $[\text{LnHep}]$.

При моделировании систем получены теоретические кривые титрования и определены равновесные концентрации частиц в диапазоне рН от 2.75 до 4.75. Такой интервал рН обусловлен тем, что при $\text{pH} \geq 4.75$ начинается существенный гидролиз Ln^{3+} , а при $\text{pH} \leq 2.75$ анион Hep^{3-} активно протонируется, что серьезно влияет на процессы комплексообразования. Стандартные отклонения смоделированных кривых титрования от экспериментальных данных для всех систем не превышает 0.05 долей единицы (д.е.). Все отклонения находятся в допустимом диапазоне, что говорит о надежности результатов, полученных этим методом.

Важнейшим итогом математического моделирования было получение значений логарифмов констант образования ($\lg K$) исследуемых комплексов (рис. 1).

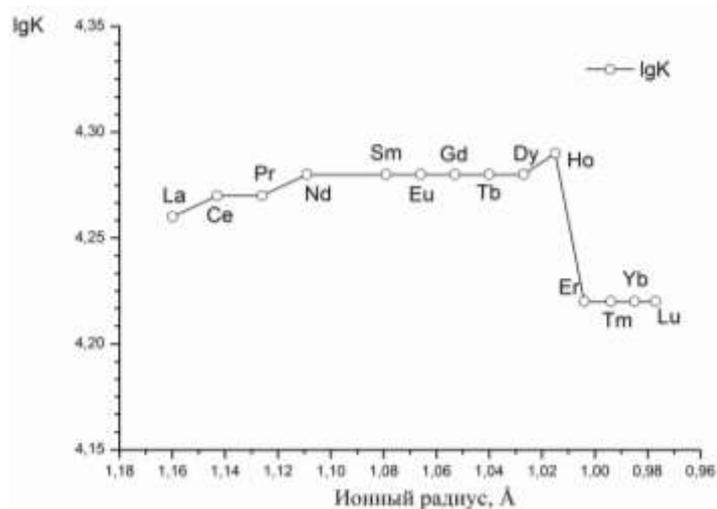


Рис. 1. Зависимость $\lg K$ комплексов гепарина с ионами РЗЭ от величины ионного радиуса центрального иона

Отчетливо заметен монотонный рост $\lg K$ комплексов от церия до гольмия. Данное явление можно объяснить тем, что при комплексообразовании между ионом лантаноида и лигандом преобладает ионный тип связи. На себя обращает внимание тот факт, что на ионе Ho^{3+} монотонный ход зависимости искажается, логарифмы констант образования комплексов $[\text{ErHep}]$, $[\text{TmHep}]$, $[\text{YbHep}]$ и $[\text{LuHep}]$ имеют заметно более низкие значения, чем у комплексов гепарина оставшихся ионов РЗЭ.

Данное обстоятельство вызвано изменением общей структуры комплексов $[\text{LnHep}]$, что в свою очередь можно объяснить совместным действием стерического фактора и эффектом лантаноидного сжатия. В целом, полученные зависимости не противоречат современным представлениям.

Для исследуемых систем были получены диаграммы долевого распределения, которые играли важную роль при подборе оптимальных условий получения $[\text{LnHep}]$. При величине $\text{pH} = 4.75$ образуется около 80 % от возможного количества комплексов состава $[\text{LnHep}]$, что является максимальным выходом для всех средних комплексов во всех экспериментальных системах при данных условиях.

Результаты идентификации полученных твердых комплексов гепарина с РЗЭ, осуществленной методом сканирующей электронной микроскопии (за исключением не определяемых этим методом 16 легчайших атомов водорода), представлены в таблице 1.

Приведенные результаты элементного анализа надежно определяют состав исследуемых комплексов и хорошо согласуются с теоретическими данными (16 атомов водорода при расчете не учитывались): С% — 37.75%; N% — 3.13%; O% — 50.00%; S% — 6.25%; Ln% — 3.13%. С учетом азота, используемого для снятия заряда с образца, получили следующую брутто-формулу $\text{C}_{12}\text{LnNO}_{16}\text{S}_2$ для мономерного звена соединения $[\text{LnHep}]_n$.

Таблица 1. Результаты рентгеноспектрального электронно-зондового анализа (EPMA)

Комплекс	Элементный анализ, атомная доля (%)				
	C	N	O	S	Ln
[LaHep]	36.15	6.71	47.95	6.04	3.02
[CeHep]	36.10	7.14	47.67	6.00	3.08
[PrHep]	36.26	7.42	47.22	6.05	3.05
[NdHep]	36.86	6.44	47.21	6.48	3.01
[SmHep]	35.74	7.13	48.01	6.07	3.03
[EuHep]	36.29	5.58	48.44	6.64	3.04
[GdHep]	36.52	7.23	46.14	7.14	2.98
[TbHep]	38.03	4.90	47.94	6.07	3.06
[DyHep]	36.72	5.79	47.56	6.86	3.07
[HoHep]	38.11	4.63	47.57	6.81	3.07
[ErHep]	35.64	6.57	47.54	7.29	3.04
[TmHep]	37.92	5.55	47.35	6.13	3.05
[YbHep]	37.59	5.96	47.03	6.37	3.04
[LuHep]	37.07	6.70	46.57	6.45	2.99

Дальнейшее исследование твердых комплексов проведено методом синхронного термического анализа (ТГА и ДСК). Так как термограммы исследуемых комплексов имеют однообразный характер, то имеет смысл выбрать одну в качестве наиболее наглядного визуального примера. Возьмем для примера дериватограмму $[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (рис. 2). Синхронный термический анализ показал, что термодеструкция исследуемого соединения состоит из множества промежуточных стадий, большинство из которых идут синхронно либо с небольшой разницей в температуре. Однако можно выделить три основных стадии: дегидратация, термодеструкция комплексного соединения и разрушение мономерного звена гепарина, образование и превращения неорганических соединений с одновременным выгоранием остатков углерода.

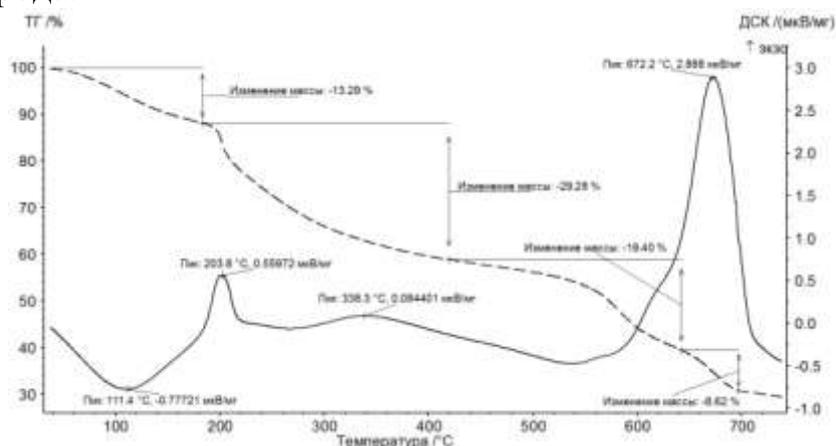


Рис. 2. Кривые термического анализа $[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: ТГА (пунктир) и ДСК (сплошная линия)

Термический анализ показал, что процесс дегидратации комплекса неодима с гепарином начинается уже с 40°C и продолжается вплоть до 190°C .

При этом на кривой ДСК наблюдается минимум эндотермического пика, который по данным ТГА и метода деконволюции характеризуется температурой, знаменующей конец процесса отщепления внешнесферной воды и начало удаления более прочно связанной в комплекс с лантаноидом внутрисферной воды.

По данным термического анализа удалось определить количество кристаллизационной воды. Установлено, что комплексы $[\text{Ln}^1(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$ содержат 3 молекулы внутрисферной воды, а $[\text{Ln}^2(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$ — 4 молекулы.

После дегидратации при 190°C и вплоть до 420°C наблюдается значительная убыль массы, сопровождаемая экзотермическими пиками на кривой ДСК при 203.8°C и 338.3°C и связанная с разрушением гликозидной связи и углеродного скелета гепарина. При этом процессе термической дегградации гепарина образуются газы, смолы, жидкие и твердые побочные продукты, также как, например, при горении целлюлозы.

На следующем этапе термического воздействия часть образующихся летучих фракций при температуре 420°C удаляется, тогда как другая часть продуктов горения соединяется с лантаноидом, образуя неорганические соединения, в том числе и $\text{Ln}_2(\text{SO}_4)_3$.

В ходе дальнейшего разложения (выше 600°C) деструкции подвергается и неорганический продукт $\text{Ln}_2(\text{SO}_4)_3$, образовавшийся после разрушения углеродного скелета гепарина при 300°C . При такой высокой температуре сульфаты трансформируются в оксисульфаты вида $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$.

ИК-спектроскопическое исследование комплексов гепарина с лантаноидом предварительно нагретых до 250 и 380°C также подтвердило выводы об особенностях в свойствах этого комплекса. Так исчезновение при нагревании до 250°C полос 891 см^{-1} и 942 см^{-1} валентных колебаний гликозидной связи С-О-С свидетельствует о распаде молекулы гепарина на моносахариды с последующим разрушением углеродного скелета и отщеплением карбоксилатной, сульфатной и аминосульфатной групп, что подтверждается отсутствием их характеристических полос. К тому же на спектре появляются полосы 1201 , 1140 , 1117 , 1065 и 997 см^{-1} валентных колебаний, принадлежащие образовавшимся при термодеструкции неорганическим сульфатам.

В конечном итоге после полного цикла термогравиметрирования исследуемых комплексов с гепарином осталось определенное количество несгоревшего образца $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$, по массе которого было определено количественное содержание ионов лантаноидов в образце. Отклонение практически найденной массовой доли лантаноида в образце в среднем отличается на 1% от ожидаемого количества.

Метод ИК-спектроскопии позволил установить способ координации гепарина, тип координации карбоксилатной группы и степень ковалентности образующихся связей между металлом и кислородосодержащими группами гепарина. Интерпретацию характеристических полос поглощения безводных образцов в ИК-спектре проводили с упором на надежные спектральные данные натриевой соли гепарина [16-19], для которой изначально постулируется

ионный тип связи металл – анион. Исходя из того факта, что структура гепарина имеет множество вариаций в зависимости от способа и места получения, был снят спектр безводной натриевой соли гепарина, непосредственно используемой в работе. На полученных спектрах характеристические полосы различаются по частоте, но все же сами спектры подобны друг другу.

На спектре натриевой соли гепарина обнаружена полоса при 1128 см^{-1} , принадлежащая «изгибным» деформационным колебаниям группы С-О-Н. На спектре комплексов $[\text{Ln}^1\text{Hep}]_n$ характеристическая полоса группы С-О-Н исчезает в результате координации кислорода гидроксильной группы с Ln^{3+} , а по причине разрыва связи между металлом и гидроксильной группой в комплексах $[\text{Ln}^2\text{Hep}]_n$ в области $1100\text{-}1140\text{ см}^{-1}$ наблюдается плечо.

Полоса 1624 см^{-1} относится к асимметричным валентным колебаниям связи С=О в карбоксилатной группе, а полоса при 1424 см^{-1} характеризует асимметричные валентные колебания связи С=О. Для комплексов, содержащих в своем составе ионы от La^{3+} до Tm^{3+} , наблюдается сдвиг полосы $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O})$ на $6\text{-}7\text{ см}^{-1}$. Обращает на себя внимание тот факт, что только у комплексов $[\text{YbHep}]_n$ и $[\text{LuHep}]_n$ заметно возрастает (на 10 см^{-1}) смещение полосы $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O})$ относительно других комплексных форм. С учетом влияния водородных связей можно предположить, что в комплексах гепарина с иттербием и лютецием карбоксильная группа монодентатна по отношению к металлу, а в остальных бидентатна.

Полосы при частотах 1235 и 1028 см^{-1} на спектрах натриевой соли гепарина соответствуют асимметричным и симметричным колебаниям связи S=O внутри сульфатной группы. Полоса $\nu_s(\text{S}=\text{O})$ в комплексах смещена в высокочастотную область относительно полосы в $[\text{Na}_3\text{Hep}]_n$ на $4\text{-}7\text{ см}^{-1}$, а полоса $\nu_{\text{as}}(\text{S}=\text{O})$ в металлокомплексах смещена в низкочастотную область на $2\text{-}9\text{ см}^{-1}$. Смещение $\nu_s(\text{S}=\text{O})$ и $\nu_{\text{as}}(\text{S}=\text{O})$ объясняется координацией сульфатных групп мономерного звена гепарина с ионом РЗЭ.

Полоса валентных колебаний аминосульфатной группы в комплексах $[\text{LnHep}]_n$ должна находиться в области $1180\text{-}1200\text{ см}^{-1}$ и быть отчетливо видна (так как из-за комплексообразования полоса $\nu_{\text{as}}(\text{S}=\text{O})$ сдвинулась и больше не перекрывает полосу аминосульфатной группы, как в натриевой соли гепарина), однако такая полоса или хотя бы плечо отсутствуют на спектре, что свидетельствует о ее сдвиге в результате координации этой группы с ионом РЗЭ.

Подводя итог, можно предположить, что гепарин координируется с ионами La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} через кислород карбоксилатной, гидроксильной, сульфатной и аминосульфатной групп, а с ионами Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+} только через карбоксильную, сульфатную и аминосульфатную группы. К тому же на спектрах наблюдается довольно заметное смещение полос поглощения функциональных групп гепарина, что может свидетельствовать об образовании координационных связей частично ковалентного характера между анионом гепарина и ионами лантаноидов.

В контексте данной работы вызывает большой интерес установление

способов координации ионов лантаноидов, которые могут проявлять в комплексных соединениях высокие координационные числа от 6 до 12. При этом серьезной проблемой является правильный выбор метода квантовохимического моделирования. Для решения этой проблемы в данной работе был проведен расчет структуры комплекса $[\text{NdEDTA}] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (рис. 3), строение которого хорошо известно из экспериментальных данных [20], с использованием наиболее подходящих функционалов: B3PW91-D3, B3LYP-D3, PBE0-D3, M06-HF, M08-HX и HF (с набором базисных функций CSDZ*+) [21].

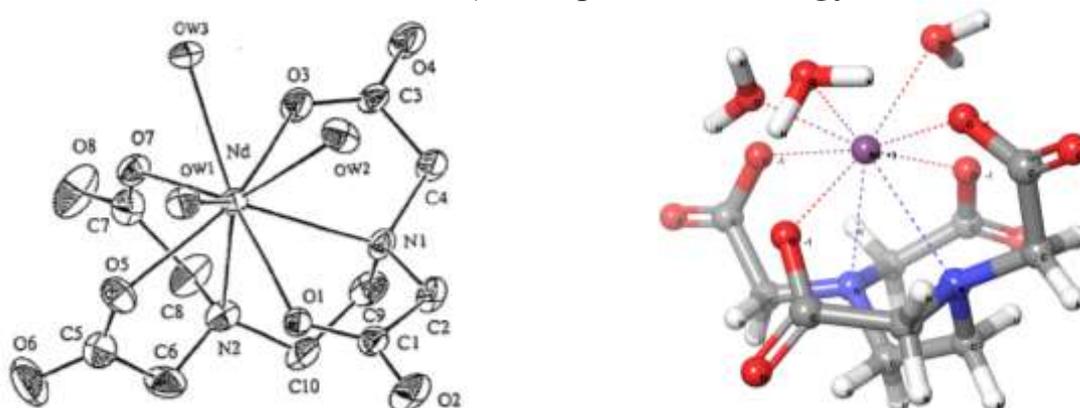


Рис. 3. Строение комплекса Nd^{3+} с EDTA, содержащего 3 молекулы внутрисферной воды: слева — рентгеноструктурный анализ (PCA) [20]; справа — квантовохимическое моделирование (набор базисных функций CSDZ*+, функционал M06-HF)

Результаты оценивались по модулю наименьшего отклонения от величин, полученных с помощью рентгеноструктурного анализа. Например, в таблице 2 представлены стандартные отклонения длин связей для каждого метода.

Таблица 2. Длины связей между кислородными центрами аниона ЭДТА с ионом неодима и их стандартное отклонение на основании смещённой оценки дисперсии

Длины связей и стандартное отклонение, Å	Метод						
	PCA [20]	M08-HX	M06-HF	HF	B3PW91-D3	B3LYP-D3	PBE0-D3
Nd-O(1)	2.43	2.33	2.38	2.37	2.36	2.39	2.37
Nd-O(3)	2.48	2.34	2.47	2.47	2.44	2.44	2.47
Nd-O(5)	2.43	2.36	2.40	2.41	2.33	2.33	2.32
Nd-O(7)	2.46	2.36	2.38	2.38	2.37	2.38	2.38
Nd-N(1)	2.71	2.76	2.72	2.82	2.68	2.71	2.71
Nd-N(2)	2.68	2.73	2.70	2.80	2.64	2.68	2.67
S	—	0.04	0.09	0.08	0.07	0.06	0.06

В итоге, по общей ошибке лучшим функционалом для моделирования неодима с ЭДТА стал M06-HF, который в дальнейшем был использован для расчета структур исследуемых комплексных соединений $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_x\text{Her}]$.

В результате квантовохимического моделирования было получено два типовых набора структур исследуемых образцов (рис. 4). Все структуры первого типа включают следующие комплексные соединения $[\text{Ln}^1(\text{H}_2\text{O})_3\text{Her}]_n$, в которых ион лантаноида координируется с тремя молекулами воды и с

гидроксильной, карбоксилатной, сульфатной и аминосульфатной группами мономерного звена гепарина.

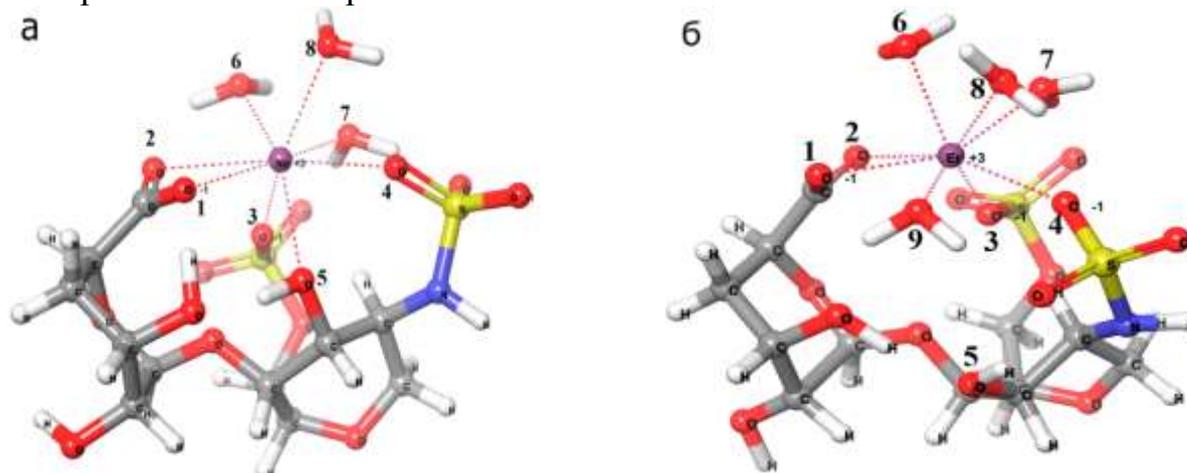


Рис. 4. Строение комплексов первого (а) и второго (б) типа (M06-HF, CSDZ*+). Атомы имеют следующее цветовое обозначение: черный – углерод, белый – водород, красный – кислород, желтый – сера, синий – азот, розовый – Ln^{3+}

Было установлено, что длины связей, образующихся между ионом лантаноида и карбоксилатной, сульфатной и аминосульфатной группами мономерного звена гепарина, незначительно уменьшаются или не изменяются в комплексах первого типа. Величины связей между гидроксильной группой и ионами от La^{3+} до Ho^{3+} растут (таблица 3), что в результате приводит к разрыву этой связи в $[\text{Ln}^2(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$, при этом лантаноид не меняет свое координационное число, присоединяя одну молекулу воды.

Таблица 3. Расстояние между донорными атомами кислорода и центральным ионом РЗЭ

Образец	Длины связей, Å				
	Ln-O(1)	Ln-O(2)	Ln-O(3)	Ln-O(4)	Ln-O(5)
$[\text{La}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.46	2.59	2.31	2.39	2.28
$[\text{Ce}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.46	2.60	2.30	2.39	2.28
$[\text{Pr}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.46	2.57	2.29	2.37	2.30
$[\text{Nd}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.47	2.60	2.27	2.38	2.29
$[\text{Sm}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.46	2.53	2.26	2.39	2.27
$[\text{Eu}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.45	2.48	2.28	2.36	2.26
$[\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.43	2.49	2.25	2.35	2.47
$[\text{Tb}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.41	2.50	2.22	2.35	2.52
$[\text{Dy}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.40	2.52	2.20	2.34	2.57
$[\text{Ho}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$	2.39	2.51	2.19	2.34	2.61
$[\text{Er}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$	2.36	2.50	2.21	2.33	—
$[\text{Tm}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$	2.48	2.33	2.29	2.27	—
$[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$	—	2.42	2.43	2.45	—
$[\text{Lu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$	—	2.17	2.18	2.23	—

Очевидно, что основной вклад в устойчивость комплексного соединения

вносят карбоксилатная, сульфатная и аминосульфонатная группы, так как длина связи между ними и комплексообразователем уменьшается с увеличением порядкового номера лантаноида. Уменьшение значения длины связи приводит к увеличению устойчивости комплексных соединений первого типа, что отлично коррелирует с данными рН-метрического анализа.

Подобно комплексным соединениям первого типа, для комплексов второго типа также фиксируется уменьшение длины связей между ионом РЗЭ и координационными центрами мономерного звена гепарина, что полностью согласуется с литературными данными, результатами термического и рН-метрического анализа.

Все комплексы $[\text{Ln}^1(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$, имеют однотипное строение и стехиометрически содержат 3 молекулы внутрисферной воды. В большинстве случаев длины связи между металлом и кислородными центрами мономерного звена гепарина имеют порядок $2.5 \pm 0.2 \text{ \AA}$, что может говорить о некоторой степени ковалентности этих связей.

Строением $[\text{Ln}^2(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$ похожи на комплексы первого типа, но их отличительной чертой является разрыв связи между ионом РЗЭ и гидроксильной группой мономерного звена гепарина, что изменило пространственную структуру комплекса и привело к присоединению четвертой молекулы внутрисферной воды. Стоит отметить, что по данным квантовохимического моделирования, а также и по результатам ИК-спектроскопии, в комплексах второго типа, содержащих в своем составе ионы Yb^{3+} и Lu^{3+} , карбоксильная группа монодентатна по отношению к иону металла, для всех остальных комплексов бидентатна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования были сделаны следующие выводы:

1. Во всех системах $\text{Ln}^{3+} - \text{H}_2\text{O} - \text{Hep}^{3-}$ (Ln^{3+} : La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+}) в диапазоне рН от 2.75 до 4.75, исключая гидролиз ионов лантаноидов, зафиксировано образование средних эквимольных комплексов состава $[\text{LnHep}]$, изменение устойчивости которых относительно величины ионного радиуса центрального иона имеет Z-образную форму, что обусловлено потерей дентатности и «перестройкой» структуры комплексов, включающих в свой состав ионы Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+} .
2. Для выделенных в твердом виде комплексов $[\text{Ln}^1(\text{H}_2\text{O})_3\text{Hep}]_n$ (Ln^1 : La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+}) и $[\text{Ln}^2(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$ (Ln^2 : Er^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+}) установлена их брутто-формула $\text{C}_{12}\text{LnNO}_{16}\text{S}_2$ без учета молекул воды.
3. Обнаружено, что термодеструкция исследуемых образцов состоит из трех основных этапов: удаление внутрисферной воды; термодеструкция комплексного соединения и разрушение мономерного звена гепарина; термического превращения $\text{Ln}_2(\text{SO}_4)_3$ в $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ и догорание угля. Найдено, что кривая термической устойчивости твердых комплексов подобна кривой устойчивости комплексных форм в растворе и имеет Z-образную форму, что

позволяет предположить одинаковую структуру комплексов в растворе и в твердом виде.

4. На ИК-спектрах комплексов обнаружено смещение полос поглощения карбоксилатной, гидроксильной, сульфатной и аминосульфатной групп. Во всех комплексах, кроме $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$ и $[\text{Lu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Hep}]_n$ карбоксилатная группа бидентатна по отношению к металлу, когда как в комплексах с лютецием и иттербием монодентатна.

5. Показано, что наиболее оптимальным методом для квантовохимического моделирования изучаемых соединений является DFT с использованием функционала M06-HF. По результатам квантовохимического моделирования: дентатность гепарина в соединениях первого и второго типа составляет 5 и 4 соответственно; координационное число иона лантаноида достигает 7 для комплексов, имеющих в составе ионы Yb^{3+} и Lu^{3+} , и 8 для комплексных соединений, имеющих в своем составе ионы La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} .

Из-за сложности и обширности разрабатываемой темы в рамках данной работы можно лишь частично рассмотреть проблематику, связанную с комплексами гепарина и ионов редкоземельных элементов. Одним из обширнейших аспектов разрабатываемой темы является область исследований, связанная с получением и изучением комплексов лантаноидов с неисследованными модификациями мономерного звена гепарина. Вторым аспектом исследования может быть исследование физико-химических свойств комплексов гепарина с такими металлами, как иттрий и скандий, которые очень похожи по свойствам на лантаноиды.

Если рассматривать перспективу дальнейшей разработки темы, необходимо отметить, что в данном научном труде рассматривает лишь одно из направлений исследования комплексов гепарина с ионами РЗЭ – это исследование их физико-химических свойств. Другим очень важным направлением будет тщательное исследование воздействия исследуемых комплексов на биологические модели.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, индексируемых в Web of Science / Scopus и/или входящих в список ВАК:

1. Skobin, M.I. Physical and Chemical Properties, Composition and Thermal Stability of a Complex of Neodium (III) with Heparin / M. I. Skobin, M. A. Feofanova, V. M. Nikolskiy et al. // Russian Journal of Physical Chemistry B. — 2022. — V. 16. — № 2. — pp. 329–333.
2. Скобин, М.И. Теоретическое и экспериментальное исследование макромолекулярных наноструктур на основе гепарина и лантаноидов / М.И. Скобин, М.А. Феофанова, Т.В. Крюков // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов. — 2021. — Вып. 13. — С. 513-521.
3. Скобин, М.И. Комплексообразование в системе $\text{CeCl}_3 - \text{Na}_4\text{Hep} - \text{H}_2\text{O}$ / М.И. Скобин, Т.В. Крюков, М.А. Феофанова и др. // Вестник Тверского

государственного университета. Серия: Химия. — 2019. — № 2. — Вып. 36. — С. 119-126.

4. Скобин, М.И. ИК-спектроскопическое исследование комплексного соединения церия(III) с высокомолекулярным гепарином / М.И. Скобин, Т.В. Крюков, М.А. Феофанова и др. // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. — 2019. — №. 4. — Вып. 38. — С. 117-124.

5. Скобин, М.И. Исследование термических характеристик комплекса европия(III) с высокомолекулярным гепарином / М.И. Скобин, Т.В. Крюков, М.А. Феофанова и др. // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. — 2020. — № 2. — Вып. 40. — С. 32-40.

Патенты:

1. Пат. 2592975 Российская Федерация, МПК А61К 31/00. Способ получения композиций на основе высокомолекулярного гепарина с аминокислотами и 3-d металлами / Скобин М.И., Феофанова М.А., Крюков Т.В.; заявитель и патентообладатель Тверь. ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет». — № 2015125719; заявл. 30.06.2015; опубл. 27.06.2016, Бюл. №21. — 12 с.

2. Пат. 149669 Российская Федерация, МПК G01N 31/18. Ручная установка для титрования / Скобин М.И., Феофанова М.А.; заявитель и патентообладатель Тверь. ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет». — № 2014120928; заявл. 23.05.2014; опубл. 10.01.2015, Бюл. №1. — 6 с.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang, J. Recent Progress in Therapeutic and Diagnostic Applications of Lanthanides / J. Zhang, Y. Li, X. Hao et al. // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. — 2011. — V.11. — № 8. — P. 678-694. doi:10.2174/138955711796268804

2. Evans, C.H. Biochemistry of the Lanthanides / C.H. Evans. — Springer US, 1990. — V. 8. — 444 p.

3. Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths. Chapter 92: Rare earth elements in biological systems / P.H. Brown et al. — 1990. — V. 13. — P. 423–452. doi:10.1016/s0168-1273(05)80135-7

4. Beaser, S.B. The anticoagulant effects in rabbits and man of the intravenous injection of salts of the rare earths / S.B. Beaser, A. Segel, L. Vandam // J. Clin. Investig. — 1942. — V. 21. — № 4. — P. 447-454. doi:10.1172/JCI101321

5. Jakupec, M.A. Pharmacological properties of cerium compounds / M.A. Jakupec, P. Unfried, B.K. Keppler // Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. — 2005. — V. 153. — P. 101-111. doi:10.1007/s10254-004-0024-6

6. Zhang, J. Recent progress in therapeutic and diagnostic applications of lanthanides // J. Zhang, Y. Li, X. Hao et al. / Mini reviews in medicinal chemistry. — 2011. — V. 11. — №8. — P. 678–694. doi:10.2174/138955711796268804

7. Misra, S.N. Biological and clinical aspects of Lanthanide coordination compounds / S.N. Misra, M.A. Gagnani, I.D. M et al. // Bioinorg. Chem. Appl. — 2004. — V. 2. — № 3. — P. 155-192. doi:10.1155/S1565363304000111

8. Fricke, S.P. The therapeutic application of lanthanides / S.P. Fricke// Chem. Soc. Rev. — 2006. — V.35. — № 6. — P. 524-533. doi:10.1039/b509608c

9. Чазов, Е.И. Антикоагулянты и фибринолитические средства / Е.И. Чазов, К.М. Лакин. — М.: Медицина, 1977. — 312 с.
10. Семенов, А.Н. Физико-химические закономерности образования металлокомплексов ионов некоторых s-, d- и f- элементов с гепарином: дис. канд. хим. наук: 02.00.04 / Семенов Артем Николаевич. — Тверь: ТвГУ, 2010. — 130 с.
11. Nikolaeva, L.S. Anticoagulant activity of heparin increased by interaction with terbium ions and complexation with ADP, arginine, glycine, and proline: comparative analysis / L.S. Nikolaeva, A.N. Semenov, A.E. Khomutov // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. — 2012. — V.46. — № 2. — P. 75–81. doi:10.1007/s11094-012-0737-9
12. Handbook of Experimental Pharmacology. Heparin: a century of progress. Adverse effects of heparin / R. Lever, B. Mulloy, C.P. Page. — 2012. — V.207. — P. 211–263. doi:10.1007/978-3-642-23056-1_10
13. Rabenstein, D.L. Multinuclear magnetic resonance studies of the interaction of inorganic cations with heparin / D.L. Rabenstein, J.M. Robert, J. Peng // *Carbohydrate Res.* — 1995. — V. 278. — P. 239 – 256. doi.org/10.1016/0008-6215(95)00263-4
14. Rizk, M. Spectroscopic determination of heparin sodium using Europium (III) as a probe ion / M. Rizk, Y. El-Shabrawy, N.A. Zakhari et al. // *Spectroscopy letters*. — 1995. — V.28. — №8. — P. 1235 – 1249. doi:10.1080/00387019508009461
15. Координационная химия редкоземельных элементов / под ред. В.И. Спицыной, Л.И. Мартыненко. — М.: Моск. ун-т, 1979. — 254 с.
16. Grant, D. Infrared spectroscopy of heparin-cation complexes / D. Grant, W.F. Long, B.W. Frank // *Biochem. J.* — 1987. — V.244. — №1. — P. 143-149. doi:10.1042/bj2440143
17. Devlin, A. The use of ATR-FTIR spectroscopy to characterise crude heparin samples by composition and structural features / A. Devlin, L. Mauri, M. Guerrini et al. // *BioRxiv*. — 2019. doi:10.1101/744532
18. Wiercigroch, E. Raman and infrared spectroscopy of carbohydrates: A review / E. Wiercigroch, E. Szafraniec, K. Czamara et al. // *Spectrochim. Acta A*. — 2017. — V. 185— P. 317-335. doi:10.1016/j.saa.2017.05.045
19. Grant, D. Infrared spectroscopy of heparins suggests that the region 750-950 cm^{-1} is sensitive to changes in iduronate residue ring conformation / D. Grant, W.F. Long, C.F. Moffat et al. // *Biochem J.* — 1991. — V. 275. — P. 193–197. doi: 10.1042/bj2750193
20. Nakamura, K. Sodium triqua(ethylenediaminetetraacetato)lanthanate(III) pentahydrate and the isomorphous neodymium(III) and europium(III) salts / K. Nakamura, T. Kurisaki, H. Wakita et al. // *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*. — 1995. — V.51. — №8. — P. 1559-1563.
21. Riley, K.E. Stabilization and Structure Calculations for Noncovalent Interactions in Extended Molecular Systems Based on Wave Function and Density Functional Theories / K.E. Riley, M. Pitonak, P. Jurecka et al. // *Chemical Reviews*. — 2010. — V.110. — №9. — P. 5023–5063. doi:10.1021/cr1000173.

Подписано в печать 28.12.2023. Формат $60 \times 84 \frac{1}{16}$.
Усл. печ. л. 1,16. Тираж 100 экз. Заказ № 303.
Издательство Тверского государственного университета
Адрес: 170100, г. Тверь, Студенческий пер. 12, корпус Б.
Тел.: (4822) 35-60-63.