

## КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АМИНОАЦИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ КАЛЬЦИЯ И ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ВОСПОЛНЕНИЯ ДЕФИЦИТА КАЛЬЦИЯ

Накоскин А. Н.<sup>1</sup>, Воронцов Б. С.<sup>2</sup>, Лунева С. Н.<sup>1</sup>, Ваганова Л. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «РНЦ «ВТО» имени академика Г. А. Илизарова» Минздрава России, Курган, Россия (640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6) e-mail: [office@ilizarov.ru](mailto:office@ilizarov.ru)

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО Курганский государственный университет, г. Курган, Россия (640669, г. Курган, ул. Гоголя, 25) e-mail: [official@kgsu.ru](mailto:official@kgsu.ru)

Проведено квантово-химическое моделирование аминокислотных комплексов кальция. Доказано плоскоквадратное строение исследуемых соединений. Рассчитаны термодинамические функции для соединений кальция с глицином, аланином, лизином, лейцином, аргинином с использованием пакетов прикладных программ квантовой химии. Вычислены сравнительные характеристики аминокислотных комплексов  $\text{Ca}^{2+}$  по данным полуэмпирического расчета RM-3. Расчет геометрии комплексов произведен в сравнительном аспекте с аналогичными комплексами d-элементов. Анализ полученных данных указывает на однотипный характер связи (практически ионная) кальция в этих комплексах. Также выявлено, что исследуемые аминокислотные комплексы не имеют хелатного строения. В эксперименте на мышах исследована возможность использования комплексного соединения глицината кальция в качестве препарата для восполнения дефицита кальция в условиях антиортоостатической гипокинезии. Сравнительная оценка эффективности применения хлорида и глицината кальция показала, при равных условиях, более высокую биодоступность последнего.

Ключевые слова: аминокислотные комплексы кальция, глицинат кальция, квантово-химическое моделирование.

## QUANTUM-AND-CHEMICAL MODELING OF CALCIUM AMINOACYL COMPLEXES AND EVALUATION OF THEIR USE POSSIBILITY TO COMPENSATE FOR CALCIUM DEFICIT

Nakoskin A. N.<sup>1</sup>, Vorontsov B. S.<sup>2</sup>, Luneva S. N.<sup>1</sup>, Vaganova, L. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State-Financed Institution The Russian Ilizarov Scientific Center “Restorative Traumatology and Orthopaedics” of the RF Ministry of Healthcare and Social Development, Kurgan, Russia (M. Ulianova Str., 6. Kurgan, 640014); e-mail: [office@ilizarov.ru](mailto:office@ilizarov.ru)

<sup>2</sup>Federal State-Financed Educational Institution of Higher Professional Education The Kurgan State University, Kurgan, Russia (Gogol Str., 25. Kurgan, 640669); e-mail: [official@kgsu.ru](mailto:official@kgsu.ru)

Quantum-and-chemical modeling of calcium aminoacyl complexes has been made. Square planar structure of the compounds studied has been proved. Thermodynamic functions have been calculated for calcium compounds with glycine, alanine, lysine, leucine, arginine using applied package programs of quantum chemistry. Comparative characteristics of  $\text{Ca}^{2+}$  aminoacyl complexes have been determined by the data of RM-3 semiempirical calculation. The geometry of the complexes has been calculated by comparing with the analogous complexes of d-elements. The analysis of the data obtained shows calcium binding (ionic practically) character of the same type in these complexes. The amino-acid complexes studied have been revealed to have no chelate structure. The possibility of using complex calcium glycinate compound as a preparation for calcium deficit compensation under antiorthostatic hypokinesia has been studied experimentally in mice. Comparative assessment of the effectiveness of using calcium chloride and glycinate has demonstrated higher bioavailability of the latter under equal conditions.

Key words: aminoacyl complexes of calcium, calcium glycinate, quantum-chemical modeling.

В профилактике и лечении заболеваний опорно-двигательной системы широко используются фармацевтические препараты и биологически активные вещества, действие которых направлено на восполнение дефицита кальция в организме и в костной ткани в частности. В последние годы на рынке биологически активных веществ для восполнения

потерь кальция появляются препараты, действующим веществом которых является бис-аминокислотные комплексные соединения кальция. Как известно, для химических элементов второй группы периодической системы не характерно образование комплексных соединений, но и полностью не исключается. В отечественной научной литературе нами не обнаружено информации о строении, химических, физических и физико-химических характеристик аминокислотных комплексов кальция. Кроме этого, в настоящее время обязательным этапом при разработке новых лекарственных препаратов является молекулярное моделирование [6].

Цель исследования – провести квантово-химическое моделирование аминокислотных комплексов кальция и оценить возможность их применения для восполнения дефицита кальция на модели антиортостатической гипокинезии у мышей.

### **Материалы и методы**

Для построения молекулярных моделей аминокислот и их комплексов с кальцием нами использован графический редактор программного комплекса – пакета прикладных программ квантовой химии – Hyper Chem [10]. При построении моделей с пробной геометрией для аминокислот в ряде случаев использована одна из библиотек данного пакета. Оптимизация геометрии осуществлялась в зависимости от нахождения начальной точки относительно ближайшего минимума на поверхности потенциальной энергии (ППЭ) [5]. Построены молекулярные модели для аминокислотных комплексов кальция с аланином, глицином, лейцином, лизином и аргинином с геометрией, оптимизированной полуэмпирическим методом PM-3. Расчет проводился с применением программного комплекса GAMESS [9].

Комплекс кальция с аминокислотой получали смешиванием растворов глицина и хлорида кальция [8].

Эксперимент был выполнен на 54 мышах-самцах линии СВА массой 25–30 г. Для развития у животных остеопороза применяли антиортостатическую силовую разгрузку мышц. Гипокинезию мышц задней конечности создавали с помощью модели [4], заключающейся в вывешивании мышей за хвостовую складку под углом 45° и лишении их опоры на задние конечности. Животные трёх групп содержались на обеднённом белками и кальцием рационе. Первая группа (n=18) служила контролем, второй и третьей группам (по n=18) дополнительно ежедневно перорально вводился раствор глицината кальция и хлорида кальция соответственно, содержащий 1 мг  $\text{Ca}^{2+}$  на животное в сутки. Из эксперимента мышей выводили декапитацией на 7 (n=6), 14 (n=6) и 28 (n=6) сутки. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием

экспериментальных животных» (приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 № 755).

Для биохимического исследования в сыворотке крови экспериментальных животных оценивали общее содержание кальция, неорганического фосфата, активность щелочной (ЩФ) и тартрат-резистентной кислой (трКФ) фосфатаз. В бедренных костях мышей определяли содержание кальция, фосфата и оксипролина (ОП). Результаты биохимических показателей сыворотки крови и костной ткани мышей экспериментальных групп сравнивали с показателями животных интактной группы (n=13). Для оценки достоверности различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ). Статистическую обработку результатов осуществляли в макросе программы «Microsoft Excel» «AtteStat» Версия 1.0 [3].

### Результаты и их обсуждение

В результате оптимизации геометрии бис-глицинового комплекса кальция была получена модель, геометрические характеристики которой, а также заряды на атомах и порядки связей, определенные по Малликену [1], приведены в таблице 1. Размер комплекса, определенный по максимальным расстояниям между диаметрально противоположными атомами, составляет примерно 7 ангстрем.

Таблица 1

Характеристики для связей и атомов в глицине (знаменатель) и бис-глициновом комплексе  $\text{Ca}^{2+}$  (числитель)

Связь	Длина связи, Å	Порядок связи	Атом	Заряд
Ca-O	2,33	0,23	$\text{Ca}^{2+}$	+0,96
C-O-(Ca/H)	1,28/1,39	1,11/0,71	O-(Ca)/O(-H)	-0,41/-0,29
C=O	1,28/1,21	1,11/1,27	Oд	-0,41/-0,12
C-C(H <sub>2</sub> )	1,56/1,55	0,73/0,75	C(OOCa/H)	0,25/0,31
C-N	1,52/1,48	0,71/0,71	N	-0,39/-0,56

Из приведенных в таблице 1 данных следует, что при образовании комплекса с кальцием в молекулах глицина происходят изменения, касающиеся только ближайших к атому кальция связей. Связь кальция с атомами кислорода практически ионная. При этом стянутый с атома кальция заряд распределяется между четырьмя атомами кислорода. Суммарное увеличение заряда на них составляет 0,82 заряда электрона.

В работе [7] приведена схема бис-глицинового комплекса, в которой ион металла одинаково связан как с кислородом, так и с азотом. Для проверки этого утверждения мы использовали пробную геометрию для бис-глицинового комплекса кальция, соответствующую данной схеме (рис. 1), и далее провели оптимизацию с указанными связями в комплексе. В итоге оптимальная геометрия осталась той же, что и без Me-N связи, а заселенность этой связи фактически равна нулю. Следовательно, модельное изучение не подтверждает хелатный характер связи иона кальция с атомами азота в данном комплексе.

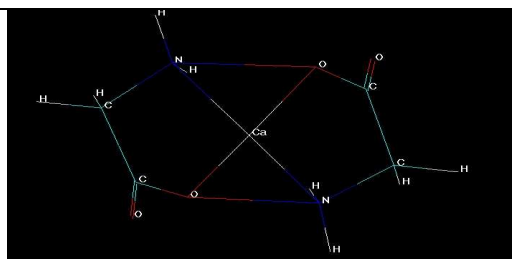


Рис. 1. Структурная схема бис-глицинового комплекса Са, построенная в соответствии с данными работы [7]

Практически с начала реализации квантово-химических расчетов обсуждалась возможность определения с их помощью термодинамических функций молекул и их изменения в химических реакциях [5]. Однако подобные расчеты достаточно долго не получали широкого распространения в связи со сложностью и большими затратами машинного времени, необходимого для их реализации. В настоящее время расчет термодинамических функций включен в качестве стандартного блока в пакеты прикладных программ квантовой химии, в частности, такие как Nurel Chem и GAMESS. Опубликованы работы по обоснованию методики этих расчетов (см. например [9]). Однако результаты таких расчетов и до настоящего времени публикуются и обсуждаются недостаточно часто для того, чтобы сделать детальный анализ успешности их реализации.

Методика расчета термодинамических функций молекул, заложенная в пакеты прикладных программ квантовой химии, приведена, например, в работе [1].

Определение равновесной геометрической структуры молекулы и ее колебательного спектра позволяет рассчитать ее основные термодинамические характеристики при заданной температуре – энтальпию ( $H$ ), энтропию ( $S$ ), теплоемкости ( $C_p$  и  $C_v$ ). Расчеты проводят по формулам:

$$S(T) = S_{\text{пост}} + S_{\text{вр}} + S_{\text{кол}} + S_{\text{эл}} - nR[\ln(nN_0) - 1], \quad (1)$$

$$S_{\text{пост}} = nR \left\{ \frac{3}{2} + \ln \left[ \left( \frac{2\pi M k T}{h^2} \right)^{\frac{3}{2}} \frac{nRT}{P} \right] \right\}, \quad (2)$$

$$S_{\text{вр}} = nR \left[ \frac{3}{2} + \ln \frac{\sqrt{\pi} I_a I_b I_c}{\sigma} \right], \quad (3)$$

$$S_{\text{кол}} = nR \sum_{\alpha}^{3N-6} \left[ U_{\alpha} \frac{1}{\exp(U_{\alpha}) - 1} - \ln[1 - \exp(-U_{\alpha})] \right], \quad (4)$$

$$S_{\text{эл}} = nN \ln W, \quad (5)$$

$$H(T) = H_{\text{пост}} + H_{\text{вр}} + H_{\text{кол}} + E_0 + RT, \quad (6)$$

$$H_{\text{пост}} = H_{\text{вр}} = \frac{3}{2} RT, \quad (7)$$

$H_{ep} = RT$  (для линейных молекул),

$$H_{кол} = N_0 \sum_{\alpha}^{3N-6} \frac{hV_{\alpha}}{\exp(U_{\alpha}) - 1}, \quad (8)$$

$$C_{p,кол} = K \sum_{\alpha}^{3N-6} \frac{g_{\alpha} U_{\alpha}^2 \exp(-U_{\alpha})}{[1 - \exp(-U_{\alpha})]^2}. \quad (9)$$

Здесь:

$$V_{\alpha} = \frac{8\pi^2 kT}{h^2}, \quad (10)$$

$$U_{\alpha} = \frac{hV_{\alpha}}{kT}, \quad (11)$$

$n$  – число молей вещества;  $R$  – универсальная газовая постоянная;  $N_0$  – число Авогадро;  $M$  – масса молекулы;  $k$  – постоянная Больцмана;  $T$  температура;  $P$  – давление;  $h$  – постоянная Планка;  $I_a$  – момент инерции;  $\sigma$  число симметрии;  $V_{\alpha}$  – частота колебаний;  $g_{\alpha}$  – кратность вырождения колебаний;  $W_s$  – кратность вырождения электронного состояния молекулы (как правило, равна единице);  $E_0$  – электронная энергия (получается в квантово-химическом расчете).

Изменение энтальпии в результате химической реакции  $A \rightarrow B$  ( $A$  – реагенты,  $B$  – продукты) определяется по формуле:

$$\Delta H(T) = H_B(T) - H_A(T) + \frac{1}{2} \sum_{\alpha \in \beta} hV_{\alpha} - \frac{1}{2} \sum_{\beta \in \alpha} hV_{\beta}. \quad (12)$$

Два последних члена в этой формуле – поправки на нулевую энергию колебаний ( $E_0$ ):

$$E_0 = \frac{1}{2} \sum_{\alpha=1}^{3N-6} hV_{\alpha}. \quad (13)$$

Термодинамические характеристики, рассчитанные по указанной методике, для глицина и комплекса кальция на его основе, приведены в таблице 2.

Таблица 2

Термодинамические функции для моделей глицина и его комплекса с кальцием

Термодинамическая функция	Глицин	Бис-глициновый комплекс Са
$E(0)$ , ккал/моль	-175148	-770042
$E(300)$ , ккал/моль	-175087	-769933
$S(300)$ , ккал/моль·К	0,0737	0,112655
$H(300)$ , ккал/моль	-175109	-769967

Проведенный с этими данными расчет теплоты образования  $\Delta H$  и энтропии образования  $\Delta S$  комплекса кальция при  $T=300K$  по реакции:



дает значения + 78 ккал/моль и - 0,023 ккал/моль·К.

Проведенное модельное исследование показало невозможность образования аминокислотных комплексов с кальцием хелатного типа. Несмотря на то, что линейные размеры молекул аминокислот в изученном ряду возрастают от 5 до 10 ангстрем, размер комплексов примерно одинаков и составляет  $\approx 8\text{\AA}$ . Исключение составляет комплекс с аргинином, у которого наряду с компактной частью такого же размера имеется и «хвост».

Аналогичным образом проведены расчеты геометрий комплекса кальция с аланином, лейцином, лизином и аргинином. Данные, обобщенные в таблице 3, показывают, что характер связи Ca в этих комплексах одинаков. Связь практически ионная. В изученном ряду заряд иона кальция закономерно уменьшается; прослеживается тенденция увеличения среднего значения длины Ca-O связи и соответствующего уменьшения ее заселенности. С ростом размера комплексов закономерно возрастает асимметрия Ca-O связей, оцененная по соотношению длин связей и их заселенностей. Ранее в нашей работе [2] было показано, что в случае сеткообразующих оксидов это означает появление тенденции к фрагментации больших молекул. Систематическое изучение комплексов глицина с большим числом металлов [7] также показало уменьшение стабильности комплексов с ростом их асимметрии. Из данных таблицы 3 следует также, что при синтезе комплексов по реакции типа (13) в изученном ряду наблюдается рост энтальпии реакции и рост изменения энтропии системы в результате реакции.

Таблица 3

Сравнительные характеристики аминокислотных комплексов  $\text{Ca}^{2+}$  по данным полуэмпирического расчета РМ-3

	Глицин	Аланин	Лейцин	Лизин	Аргинин
Размер комплекса в $\text{\AA}$	7	7-7,5	8	8	12
Заряд атома Ca	0,81	0,74	0,7	0,71	0,63
Средняя длина связи Ca-O, $\text{\AA}$ и средний порядок связи	2,37/0,21	2,38/0,18	2,50/0,135	2,58/0,11	2,47/0,14
Асимметрия $\frac{\ell_1}{\ell_2}$	1,03	1,04	1,07	1,13	1,21
Асимметрия $\frac{P_1}{P_2}$	1,08	1,28	1,7	1,75	2,22
$-\Delta H(300)$ , ккал/моль	196,8	244	369	386	378
$\Delta S(300)$ , ккал/моль*К	-0,0076	-0,011	-0,033	-0,036	-0,0491

При биохимическом исследовании сыворотки крови и образцов костной ткани экспериментальных животных получили следующие данные.

Повышение концентрации сывороточного кальция на фоне снижения содержания данного элемента в костной ткани животных 1-ой группы свидетельствует о процессах резорбции кости (таблицы 4 и 5). Так как в костной ткани мышей 2-ой группы наблюдалось

постепенное накопление кальция на фоне повышения его концентрации в сыворотке крови, то можно предположить, что элемент поступал в кровь не за счет процессов резорбции кости, а из желудочно-кишечного тракта в составе глицината кальция. Следовательно, кальций из комплексного соединения транспортируется в кровяное русло, накапливаясь при этом в костной ткани.

Таблица 4

Основные биохимические показатели сыворотки крови мышей<sup>&</sup>

Показатель, ед. изм.	№ группы	Продолжительность эксперимента, сут.			Интактные животные(n=13)
		7-е	14-е	28-е	
трКФ, Ед/л	1 – контроль, (n =6)	3,4 (1,7;3,7)	1,5 (1,1;2,3)	15,4* (14,6;18,1)	3,3(1,7;5,4)
	2 – Ca(гли) <sub>2</sub> , (n =6)	2,8 (1,1;4,6)	7,2* (5,5;8,4)	1,5 (0,9;2,1)	
	3 – CaCl <sub>2</sub> , (n =6)	1,4(0,3;3,3)	0,9* (0,5;1,1)	4,2 (2,9;5,1)	
ЩФ, Ед/л	1 – контроль, (n =6)	103,5*(75,0;116,9)	137,3*(128,8;141,6)	21,3*(19,3;22,5)	164,9(149,6;174,3)
	2 – Ca(гли) <sub>2</sub> , (n =6)	65,9*(60,4;77,6)	97,3* (72,1;107,5)	87,6*(80,3;93,8)	
	3 – CaCl <sub>2</sub> , (n =6)	26,3*(24,5;27,9)	15,6* (14,5;16,2)	16,5*(14,0;18,6)	
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	1 – контроль, (n =6)	2,41*(2,31;2,48)	2,33*(2,19;2,42)	2,38*(2,28;2,46)	2,12(1,99;2,23)
	2 – Ca(гли) <sub>2</sub> , (n =6)	2,24(2,23;2,26)	2,24(2,19;2,33)	2,41*(2,41;2,49)	
	3 – CaCl <sub>2</sub> , (n =6)	2,03(1,83; 2,19)	2,54*(2,43;2,54)	2,45*(2,28;2,47)	
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> , ммоль/л	1 – контроль, (n =6)	2,52*(2,51;2,54)	2,73*(2,62;2,98)	2,03(1,96;2,24)	2,14(1,97;2,39)
	2 – Ca(гли) <sub>2</sub> , (n =6)	1,82*(1,74;2,20)	2,34(2,29;2,45)	1,17*(1,12;1,21)	
	3 – CaCl <sub>2</sub> , (n =6)	2,31(2,09;2,48)	2,50(2,19;2,60)	1,83*(1,67;1,98)	

<sup>&</sup> – В таблице представлены медианы значений М (25 %; 75 %); \* – достоверные различия при сравнении интактной группы с экспериментальными животными.

В группе № 2 происходило достоверное снижение концентрации фосфата к 28 суткам эксперимента. Данное явление, скорее всего, связано с активным участием неорганической формы фосфата в поддержании нормального функционирования минеральной компоненты костной ткани, тогда как в контрольной группе наблюдалось достоверное увеличение данного показателя на 7 и 14 сутки после начала эксперимента, связанное с интенсивными процессами разрушения костной ткани. При изучении органической составляющей следует отметить увеличение содержания ОП в костной ткани мышей контрольной группы по сравнению с интактной группой, отсутствие существенных изменений в группе животных, которым ежедневно перорально вводился раствор глицината кальция, и повышение концентрации ОП в большеберцовой кости животных, в рацион которых входил хлористый кальций (таблица 5).

Таблица 5

Основные биохимические показатели костной ткани мышей<sup>&</sup>

Показатель, ед. изм.	№ группы (по n=6)	Продолжительность эксперимента, сут.			Интактные животные(n=13)
		7-е	14-е	28-е	
ОП, мг/100 мг	1(контроль)	9,75(8,97;11,22)	14,17*(13,33; 14,52)	16,15*(14,03;16,48)	10,43 (8,58;10,60)
	2 (Ca(гли) <sub>2</sub> )	10,00(8,46;10,99)	13,73*(13,64; 14,12)	10,23(8,95;10,64)	
	3 (CaCl <sub>2</sub> )	13,22*(12,21;13,41)	12,53*(12,20;13,21)	12,01(10,28;13,66)	
Ca <sup>2+</sup> , мг/100 мг	1(контроль)	18,04(16,52;18,33)	14,98*(14,89;15,87)	14,30*(13,79;14,37)	16,20 (15,84;17,98)
	2 (Ca(гли) <sub>2</sub> )	18,17(16,96;18,81)	19,01(17,38;19,40)	18,80*(18,04;18,94)	
	3 (CaCl <sub>2</sub> )	16,20(15,18;16,89)	16,17(15,67;16,68)	16,07(15,57;16,29)	
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> , мг/100 мг	1(контроль)	25,68*(25,46;26,31)	27,08(25,95;28,53)	24,47* (23,81;25,61)	28,76 (27,93;30,39)
	2 (Ca(гли) <sub>2</sub> )	28,14(27,35;28,94)	25,02*(21,88;27,01)	27,80(27,29;28,73)	
	3 (CaCl <sub>2</sub> )	26,62*(26,47;26,99)	29,69*(27,75;31,99)	30,01(27,50;30,31)	

<sup>&</sup> – В таблице представлены медианы значений М (25 %; 75 %); \*-- достоверные различия при сравнении интактной группы с экспериментальными животными.

Уровень ЩФ в сыворотке крови животных контрольной группы к 28 суткам эксперимента значительно снижался по сравнению с интактной группой, что свидетельствует о преобладании процессов костной резорбции, связанных с нарушением роста и функционирования костной ткани. Введение в пищевой рацион хлорида кальция также значительно снижало активность ЩФ уже к 7-ым суткам эксперимента, данное снижение сохранялось на протяжении всего эксперимента. Уровень ЩФ в сыворотке крови животных 2-ой группы снижался менее интенсивно, на протяжении всего эксперимента не наблюдалось значительных скачков активности фермента. Существенное повышение уровня трКФ к 28 суткам эксперимента в группе № 1 приводило к активизации остеокластов и к угнетению остеобластов, начинали протекать интенсивные процессы костной резорбции. Это подтверждается, как уже было отмечено, возрастанием концентрации кальция и фосфата в сыворотке крови и ингибированием активности ЩФ. Следует отметить, что во 2 и 3-ей группах активность трКФ колебалась незначительно.

Для более полного анализа изменений в системе Ca<sup>2+</sup>–ОП рассчитывали коэффициент Ca<sup>2+</sup>/ОП, позволяющий оценить сдвиги в соотношении минеральной и органической компоненты. Анализ данных показал, что наряду с увеличением содержания ОП в костной ткани 1-ой группы, отмечалось количественное снижение содержания кальция, происходило падение индекса Ca<sup>2+</sup>/ОП. Восполнение кальциевой недостаточности за счёт обогащения пищевого рациона глицинатом кальция сопровождалось достоверным возрастанием содержания кальция в кости на фоне сохранения постоянного значения концентрации ОП. В связи с данным явлением в ходе эксперимента регистрировалось повышение коэффициента Ca<sup>2+</sup>/ОП относительно группы интактных животных. В 3-ей группе животных индекс Ca<sup>2+</sup>/ОП не превышал значения индекса животных группы сравнения.



## Заключение

Таким образом, полученные в ходе работы данные указывают на различия в строении аминокислотных комплексов кальция и изученных ранее глициновых комплексов d-элементов. Расчетными методами установлено, что связь в исследуемых соединениях практически ионная, не происходит образования внутрикомплексных соединений (хелатов). Введение в пищевой рацион мышей глицината кальция в количестве 1 мг  $\text{Ca}^{2+}$  в сутки предупреждает потерю данного элемента костной тканью в условиях антиортоостатической разгрузки.  $\text{Ca}^{2+}$  из комплекса усваивается костной тканью лучше, чем из неорганической соли хлорида кальция. Следовательно, глицинат кальция может найти применение в качестве самостоятельного препарата для восполнения дефицита кальция.

## Список литературы

1. Барановский В. И. Квантовая механика и квантовая химия: учеб. пособие для студентов вузов. – 1-е изд. – М.: Издательский центр «Академия», 2008. – 384 с.
2. Воронцов Б. С. Квантово-химические критерии, отличающие молекулярные модели линейных фрагментов структуры сеткообразующих оксидов // Вестник КГУ. – 2010. – № 2 (18). – С. 43-49.
3. Гайдышев И. П. Решение научных и инженерных задач средствами Excel, VBA и C/C++. – СПб.: БХВ-Петербург, 2004. – С. 148-178.
4. Ломоносова Ю. Н., Шенкман Б. С., Немировская Т. Л. Регуляция экспрессии тяжелых цепей миозина кальциейрином в M. soleus при снижении двигательной активности крыс // Рос. физиол. журнал. – 2009. – № 9. – С. 969-976.
5. Минкин В. И., Симкин Б. Я., Миняев Р. М. Квантовая химия органических соединений. Механизмы химических реакций. – М.: Химия, 1986. – 248 с.
6. Молекулярное моделирование: теория и практика // Х. Д. Хельтге, В. Зиппл, Д. Роньян, Г. Фолькерс. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 318 с.
7. Накамото К. ИК-спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений: пер. с англ. – М.: Мир, 1991. – С. 259-271.
8. Накоскин А. Н., Лунева С. Н., Стогов М. В. Способ получения хелатного аминокислотного комплекса кальция // Заявка на изобретение № 2010142137 от 13.10.2010 г. Положительное решение на выдачу патента от 19.08.2011 г.
9. Новоковская Ю. В. Определение термодинамических и кинетических характеристик элементарных реакций на основе квантово-химических расчетов. – М.: изд-во МГУ, 2010. – 69 с.
10. Соловьев М. Е. Компьютерная химия. – М.: СОЛОН-Пресс, 2005. – 536 с.

Рецензенты:

Попков Дмитрий Арнольдович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией коррекции деформаций и удлинения конечностей ФГБУ «РНЦ «ВТО» имени академика Г. А. Илизарова» Минздравсоцразвития России, г. Курган.

Щудло Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая клиничко-экспериментальной лабораторией реконструктивно-восстановительной микрохирургии и хирургии кисти ФГБУ «РНЦ «ВТО» имени академика Г. А. Илизарова» Минздравсоцразвития России, г. Курган.