

Южно-Уральский государственный университет
Кафедра оптоинформатики

ХНЫКИНА Ксения Андреевна

Спектры комбинационного рассеяния кристаллического глицина

Выпускная квалификационная работа магистра

Научный руководитель
д. ф.-м.н. Н.Д.Кундикова

Челябинск 2018

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 Структура коллагена. Обзор литературы.....	6
1.1 Диагностика заболеваний человека, связанных с изменением структуры коллагена.....	6
1.2 Структура коллагена. Деление на структурные типы.....	7
1.3 Линии спектров комбинационного рассеяния аминокислот, входящих в состав коллагена.....	11
Глава 2. Особенности образцов аминокислот для получения спектра комбинационного рассеяния. Обзор литературы	17
2.1 Кристаллическая структура аминокислот.....	18
2.3 Процесс растворения аминокислот.....	19
2.3 Влияние pH на ионную форму аминокислоты	20
Глава 3. Состав лекарственных форм глицина. Обзор литературы.....	23
3.1 Спектры комбинационного рассеяния наполнителей таблеток глицина.....	23
3.2 Спектры комбинационного рассеяния антислеживающих агентов таблеток глицина.....	24
3.3 Спектры комбинационного рассеяния прочих добавок таблеток глицина.....	26
Глава 4 Методы исследования лекарственных форм глицина.....	28
4.1 Установление подлинности лекарственной формы глицина	28
4.2 Спектроскопические методы	29
4.2.1 Инфракрасная спектроскопия	30
4.2.2 Спектроскопия комбинационного рассеяния	31
Глава 5 Изучение спектров комбинационного рассеяния лекарственных форм глицина.....	34
5.1 Выбор длины волны возбуждающего спектры комбинационного рассеяния излучения	34
5.2 Выделение линий глицина в лекарственных формах	35
5.3 Влияние компонентов на спектр комбинационного рассеяния лекарственных форм глицина.....	37

5.4	Определение влияния повышенной влажности на спектр комбинационного рассеяния кристаллического глицина.....	40
5.5	Определение влияния повышенной влажности на спектр комбинационного рассеяния лекарственных форм глицина.....	44
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	50
	ЛИТЕРАТУРА	51

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в медицинскую диагностику вводятся оптические методы исследования, в том числе поляризационные. Данные методы могут позволить неинвазивно исследовать биологические объекты. [1,2]. Изменение поляризации характерно для анизотропных веществ и материалов, так, например, при диагностике онкологических заболеваний отмечают снижение анизотропии биологических тканей [3,4]. Одной из причин снижения анизотропии может быть изменение в структуре фибриллярного белка соединительной ткани – коллагена [5].

Конформационные изменения в молекулах коллагена могут быть связаны как с редкими, так и с распространенными заболеваниями [6]. Например, конформационные изменения коллагена наблюдаются при синдроме Черногубова и Эллерс-Данлоса [7], синдроме Марфана [8], циррозе печени [9] и т.д.

В литературе описаны изменения в соотношениях коллагена разных типов и при заболеваниях, и при старении клеток организма [10]. Этим объясняется, например, сверхрастяжимость кожи при синдроме Черногубова и Эллерс-Данлоса [7] или изменение эластичности кожи при старении.

Таким образом, структурные изменения в коллагене могут свидетельствовать о наличии какого-либо заболевания и отслеживание изменения как в соотношениях коллагенов разных типов, так и конформационных изменений коллагена могут помочь в медицинской диагностике.

Основной составляющей коллаген аминокислотой является глицин. Основной аминокислотой, входящей в состав коллагена, является глицин [11]. Глицин – простейшая аминокислота, которая содержит водород в радикале и не имеет асимметрического углерода. Глицин имеет лекарственные формы, которые являются ноотропными средствами. Лекарственная форма глицина включает в свой состав другие вещества, выполняющих роль наполнителей, антислеживающих агентов и витаминных добавок [12].

Форма и тип образца исследуемой аминокислоты оказывает влияние на спектр комбинационного рассеяния глицина. Отмечены различия в спектрах комбинационного рассеяния кристаллических образцов и водных растворов [13]. В связи с этим возникает принципиальная возможность изучения воздействия воды на спектры комбинационного рассеяния лекарственных форм глицина.

Целью настоящей работы было изучение особенностей спектров комбинационного рассеяния глицина, содержащегося в лекарственных формах различного происхождения и состава.

Для достижения цели решались следующие задачи:

1. Исследование спектров комбинационного рассеяния кристаллического глицина
2. Исследование спектров комбинационного рассеяния препаратов, содержащих глицин
3. Выявление влияния составляющих лекарственных форм на спектр комбинационного рассеяния глицина
4. Выявление влияния увлажнения на спектры комбинационного рассеяния глицина и его лекарственных форм

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментально зарегистрированы спектры кристаллического глицина. Интенсивными линиями спектра комбинационного рассеяния глицина являются: $880 - 895$, $1300 - 1330$, $1400 - 1420 \text{ см}^{-1}$ – данные линии могут быть использованы при анализе спектров комбинационного рассеяния глицина и препаратов, содержащих глицин.

Экспериментально зарегистрированы спектры комбинационного рассеяния лекарственных форм глицина. Доказано сохранение частот интенсивных линий глицина в полученных спектрах комбинационного рассеяния.

Обнаружено изменение спектра комбинационного рассеяния лекарственных форм глицина по сравнению со спектрами кристаллического глицина:

- Линия с частотой $1321,5 \text{ см}^{-1}$ образца №1, содержащего аскорбиновую кислоту, смещена по сравнению с линией спектра комбинационного рассеяния глицина ($1322,5 \text{ см}^{-1}$). Причиной данного смещения является наложение спектров аскорбиновой кислоты и глицина и образование суммарной линии.
- В результате наложения линий крахмала и глицина происходит образование суммарной линии с частотой 2968 см^{-1} для образцов, содержащих крахмал.
- Линии с частотами 348 , 481 , 1050 и 1107 см^{-1} , проявляющиеся в спектрах комбинационного рассеяния лекарственных форм глицина, являются суммарными линиями компонентов лекарственных форм.

Обнаружено влияние увлажнения образцов кристаллического глицина и его лекарственных форм:

- Сохранение частот линий 891 , $1322,5$ и 1409 см^{-1} .
- Изменение относительной интенсивности линий $1322,5$ и 1409 см^{-1} , которое происходит в результате перераспределения электронной плотности вследствие образования ионной форма молекулы глицина:
 - увеличение относительной интенсивности линий $1322,5$ и 1409 см^{-1} спектра глицина образцов №1, 2 и 3, которые приобретены перед экспериментом,
 - уменьшение относительной интенсивности линий $1322,5$ и 1409 см^{-1} кристаллического глицина и образца №4, который хранился 5 месяцев до эксперимента в домашних условиях
- Анализ компонентов лекарственных форм глицина показал, что возможным водоотталкивающим агентом могут являться ПАВ – стеараты магния или кальция.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова, В. Г., Елисеев, М. С. & Владимиров, С. А. Диагностика микрокристаллической патологии суставов методом поляризационной микроскопии (трактовка и методические рекомендации к исследованию). *Современная ревматология* **1**, 84–87 (2010).
2. Тучин, В. В. Оптическая биомедицинская диагностика. *Известия Саратовского университета* **5**, 39–53 (2005).
3. Xie, C. *et al.* Endogenous IFN- β maintains M1 polarization status and inhibits proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* **32**, 865–9 (2016).
4. Lin, D. *et al.* Diagnostic potential of polarized surface enhanced Raman spectroscopy technology for colorectal cancer detection. *Opt. Express* **24**, 2222 (2016).
5. Sykes, E. A. *et al.* Tailoring nanoparticle designs to target cancer based on tumor pathophysiology. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **113**, E1142-51 (2016).
6. Бережная, Н. М. & Чехун, В. Ф. Физиологическая система соединительной ткани и онкогенез. i. роль клеточных компонентов стромы в развитии опухоли. *Онкология* **18**, 4 (2016).
7. Krieg, T., Ihme, A., Weber, L., Kirsch, E. & Mueller, P. K. Molecular Defects of Collagen Metabolism in the Ehlers-Danlos Syndrome. *Int. J. Dermatol.* **20**, 415–425 (1981).
8. Judge, D. P. & Dietz, H. C. Marfan's syndrome. *Lancet* **366**, 1965–1976 (2005).
9. Rojkind, M. & Martinez-Palomo, A. Increase in type I and type III collagens in human alcoholic liver cirrhosis. *Cell Biol.* **73**, 539–543 (1976).
10. Shekhonin, B. V., Domogatsky, S. P., Muzykantov, V. R., Idelson, G. L. & Rukosuev, V. S. Distribution of Type I, III, IV and V Collagen in Normal and Atherosclerotic Human Arterial Wall: Immunomorphological Characteristics. *Coll. Relat. Res.* **5**, 355–368 (1985).
11. Gelse, K., Pöschl, E. & Aigner, T. Collagens - Structure, function, and biosynthesis. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **55**, 1531–1546 (2003).
12. Шевченко А.М., Погребняк А.В., Крылов Н.Н., Кузнецов А.В. & Компанцева Е.В. Физико–химические и технологические аспекты разработки сублингвальных таблеток. *Современные проблемы науки и образования* **2**, 481–490 (2015).
13. Zhu, G., Zhu, X., Fan, Q. & Wan, X. Raman spectra of amino acids and their aqueous solutions. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **78**, 1187–1195 (2011).
14. Bella, J., Brodsky, B. & Bermanl, H. M. Hydration structure of a collagen peptide. *Structure* **3**, 893–906 (1995).
15. Spiesz, E. M., Thorpe, C. T., Thurner, P. J. & Screen, H. R. C. Structure and collagen crimp patterns of functionally distinct equine tendons, revealed by

- quantitative polarised light microscopy (qPLM). *Acta Biomater.* **70**, 281–292 (2018).
16. Mckusick, V. A. Molecular Defects in Collagen. *Ann. Intern. Med.* **82**, 585 (1975).
 17. Meester, J. A. N. *et al.* Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann. Cardiothorac. Surg.* **6**, 582–594 (2017).
 18. Dietz, H. C. *et al.* Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* **352**, 337–339 (1991).
 19. Kim, Y. A., Tarahovsky, Y. S., Gaidin, S. G., Yagolnik, E. A. & Muzafarov, E. N. Flavonoids determine the rate of fibrillogenesis and structure of collagen type I fibrils in vitro. *Int. J. Biol. Macromol.* **104**, 631–637 (2017).
 20. Hanski, C., Huhle, T., Gossrau, R. & Reutter, W. Direct evidence for the binding of rat liver DPP IV to collagen in vitro. *Exp. Cell Res.* **178**, 64–72 (1988).
 21. Rojkind, M. & Mourelle, M. The Liver as a Bioecological System: Modifications During Regeneration and Repair. 137–159 (2018). doi:10.1201/9781351070782-7
 22. Goodman, Z. D. Liver Biopsy Diagnosis of Cirrhosis. in *Diagnostic Methods for Cirrhosis and Portal Hypertension* 17–31 (Springer International Publishing, 2018). doi:10.1007/978-3-319-72628-1_2
 23. Santhakumar, A. B., Battino, M. & Alvarez-Suarez, J. M. Dietary polyphenols: Structures, bioavailability and protective effects against atherosclerosis. *Food Chem. Toxicol.* **113**, 49–65 (2018).
 24. Small, D. M. *et al.* Label-free imaging of atherosclerotic plaques using third-harmonic generation microscopy. *Biomed. Opt. Express* **9**, 214 (2018).
 25. Karimi, A., Rahmati, S. M., Sera, T., Kudo, S. & Navidbakhsh, M. A combination of experimental and numerical methods to investigate the role of strain rate on the mechanical properties and collagen fiber orientations of the healthy and atherosclerotic human coronary arteries. *Bioengineered* **8**, 154–170 (2017).
 26. Mannschott, P., Herbage, D., Weiss, M. & Buffevant, C. Collagen heterogeneity in pig heart valves. *Biochim. Biophys. Acta - Protein Struct.* **434**, 177–183 (1976).
 27. Douglas, G. R. *et al.* Impact of Fiber Structure on the Material Stability and Rupture Mechanisms of Coronary Atherosclerotic Plaques. *Ann. Biomed. Eng.* **45**, 1462–1474 (2017).
 28. Seyer, J. M., Hutcheson, E. T. & Kang, A. H. Collagen polymorphism in idiopathic chronic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* **57**, 1498–507 (1976).
 29. Désogère, P. *et al.* Type I collagen-targeted PET probe for pulmonary fibrosis detection and staging in preclinical models. *Sci. Transl. Med.* **9**, eaaf4696 (2017).

30. Hamanaka, R. B. *et al.* Inhibition of Phosphoglycerate Dehydrogenase Attenuates Bleomycin-induced Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **58**, 585–593 (2018).
31. Ratanavaraporn, J., Damrongsakkul, S., Sanchavanakit, N., Banaprasert, T. & Kanokpanont, S. Comparison of Gelatin and Collagen Scaffolds for Fibroblast Cell Culture. *J. Met. Mater. Miner.* **16**, 31–36 (2006).
32. Ricard-Blum, S. The Collagen Family. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **3**, 1–19 (2011).
33. Orgel, J. P. R. O. *et al.* The In Situ Supermolecular Structure of Type I Collagen. *Structure* **9**, 1061–1069 (2001).
34. Karsdal, M. *Biochemistry of collagens structure, function and biomarkers.* (Academic Press, 2016).
35. Miller, E. J. Collagen Types: Structure, Distribution, and Functions. 139–156 (2018). doi:10.1201/9781351070799-5
36. Fratzl, P. *Collagen: Structure and Mechanics.* Springer (Springer US, 2008). doi:10.1007/978-0-387-73906-9_1
37. Kielty, C. M. & Grant, M. E. The Collagen Family: Structure, Assembly, and Organization in the Extracellular Matrix. in *Connective Tissue and Its Heritable Disorders* 159–221 (John Wiley & Sons, Inc., 2002). doi:10.1002/0471221929.ch2
38. Rich, A. & Crick, F. H. C. The molecular structure of collagen. *J. Mol. Biol.* **3**, 483-IN4 (1961).
39. Fallahi, A. *et al.* Structural model of the amino propeptide of collagen XI α 1 chain with similarity to the LNS domains. *Protein Sci.* **14**, 1526–1537 (2009).
40. Fraser, R. D. B., MacRae, T. P. & Suzuki, E. Chain conformation in the collagen molecule. *J. Mol. Biol.* **129**, 463–481 (1979).
41. Печенова, Т. Н., Володина, Т. Т. & Федорченко, Е. Я. Молекулярная гетерогенность коллагена в норме и при патологии. *Украинский биохимический журнал* **52**, 375–386 (1980).
42. Walker, K. T. *et al.* Non-linearity of the collagen triple helix in solution and implications for collagen function. *Biochem. J.* **474**, 2203–2217 (2017).
43. Pauling, L. & Corey, R. B. The structure of fibrous proteins of the collagen-gelatin group. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **37**, 272–81 (1951).
44. Cowan, P. M., McGavin, S. & North, A. C. T. The Polypeptide Chain Configuration of Collagen. *Nature* **176**, 1062–1064 (1955).
45. Ramachandran, G. N. & Kartha, G. Structure of Collagen. *Nature* **176**, 593–595 (1955).
46. Luo, Y. Chapter 11 - Type XI Collagen. **11**, 77–80 (2016).
47. Nimni, M. E. Collagen: structure, function, and metabolism in normal and fibrotic tissues. *Semin. Arthritis Rheum.* **13**, 1–86 (1983).
48. Рубин, М. А. Влияние пролина на конформационную стабильность полипептидных цепей коллагенов. (2008).
49. Накоскин, С. Н. Л. А. Н. Содержание коллагена и нуклеиновых кислот в костной ткани человека в различные возрастные периоды The content of

- collagen and nucleic acids in human bone tissue in different age-related periods. *Геній оптопедии* **3**, 12–15 (2004).
50. Orgel, J. P. R. . *et al.* The In Situ Supermolecular Structure of Type I Collagen. *Structure* **9**, 1061–1069 (2001).
 51. Depalle, B., Qin, Z., Shefelbine, S. J. & Buehler, M. J. Influence of cross-link structure, density and mechanical properties in the mesoscale deformation mechanisms of collagen fibrils. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **52**, 1–13 (2015).
 52. Perumal, S., Antipova, O. & Orgel, J. P. R. O. Collagen fibril architecture, domain organization, and triple-helical conformation govern its proteolysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **105**, 2824–9 (2008).
 53. Orgel, J. P. R. O., Irving, T. C., Miller, A. & Wess, T. J. Microfibrillar structure of type I collagen in situ.
 54. Derbel, N. *et al.* Vibrational Analysis of Amino Acids and Short Peptides in Hydrated Media. I. L-glycine and L-leucine. *J. Phys. Chem. B* **111**, 1470–1477 (2007).
 55. Белянчиков, М. А., Горелик, В. С., Горшунов, Б. П. & Пятышев, А. Ю. Инфракрасная спектроскопия и комбинационное рассеяния света в поликристаллах глицина и тирозина. *Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана Серия естественные науки* **4**, 4–13 (2016).
 56. Marsh, R. E. & Donohue, J. Crystal Structure Studies of Amino Acids and Peptides. in *Advances in Protein Chemistry* **22**, 235–256 (Academic Press, 1967).
 57. Drebuschak, T. N., Boldyreva, E. V. & Kolesnik, E. N. A study of the crystal structure of α -glycylglycine in the temperature range 100–295 K. *J. Struct. Chem.* **47**, 106–113 (2006).
 58. Walton, A. G., Rippon, W. B. & Koenig, J. L. Raman spectroscopy of proline oligomers and poly-L-proline. *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 7455–7459 (1970).
 59. Talari, A. C. S., Movasaghi, Z., Rehman, S. & Rehman, I. U. Raman Spectroscopy of Biological Tissues. *Appl. Spectrosc. Rev.* **50**, 46–111 (2015).
 60. Wilson, E. B. The Normal Modes and Frequencies of Vibration of the Regular Plane Hexagon Model of the Benzene Molecule. *Phys. Rev.* **45**, 706–714 (1934).
 61. Ito, M. & Shigeoka, T. Raman spectra of benzene and benzene-d₆ crystals. *Spectrochim. Acta* **22**, 1029–1044 (1966).
 62. Lund, P. A., Smardzewski, R. R. & Tevault, D. E. Surface-enhanced Raman spectra of benzene and benzene-d₆ on vapor-deposited sodium. *Chem. Phys. Lett.* **89**, 508–510 (1982).
 63. Varsányi, G. *Vibrational spectra of benzene derivatives*. (Academic Press, 2012).
 64. Hernández, B., Pflüger, F., Adenier, A., Kruglik, S. G. & Ghomi, M. Vibrational Analysis of Amino Acids and Short Peptides in Hydrated Media. VIII. Amino Acids with Aromatic Side Chains: L -Phenylalanine, L -Tyrosine and L -Tryptophan. *J. Phys. Chem. B* **114**, 15319–15330 (2010).

65. Rava, R. P. & Spiro, T. G. Resonance enhancement in the ultraviolet Raman spectra of aromatic amino acids. *J. Phys. Chem.* **89**, 1856–1861 (1985).
66. Jakobsen, R. J. The vibrational spectra of p-cresol. *Spectrochim. Acta* **21**, 433–442 (1965).
67. Yan, W. *et al.* Raman spectroscopy enables noninvasive biochemical identification of the collagen regeneration in cutaneous wound healing of diabetic mice treated with MSCs. *Lasers Med. Sci.* **32**, 1131–1141 (2017).
68. Gao, B., Cui, K. & Li, Y. Preparation of molecule imprinted membrane of single enantiomer of amino acid with an innovative strategy and study on its chiral recognition and resolution properties. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **92**, 1566–1576 (2017).
69. Park, J. W. & Rhee, Y. M. Emission shaping in fluorescent proteins: role of electrostatics and π -stacking. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18**, 3944–3955 (2016).
70. Faustino, C., Serafim, C., Ferreira, I., Pinheiro, L. & Calado, A. Solubilization power of an amino acid-based gemini surfactant towards the hydrophobic drug amphotericin B. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **480**, 426–432 (2015).
71. Buchholz, H. K. & Stein, M. Accurate lattice energies of organic molecular crystals from periodic turbomole calculations. *J. Comput. Chem.* (2018). doi:10.1002/jcc.25205
72. Yamamoto, K. & Ikeda, Y. Kinetic solubility and lipophilicity evaluation connecting formulation technology strategy perspective. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **33**, 13–18 (2016).
73. Pazderka, T. & Kopecký, V. Drop coating deposition Raman spectroscopy of proteinogenic amino acids compared with their solution and crystalline state. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **185**, 207–216 (2017).
74. Pantaleone, S., Rimola, A. & Sodupe, M. Canonical, Deprotonated, or Zwitterionic? A Computational Study on Amino Acid Interaction with the TiO₂ (101) Anatase Surface. *J. Phys. Chem. C* **121**, 14156–14165 (2017).
75. Reischl, R. J. & Lindner, W. The stereoselective separation of serine containing peptides by zwitterionic ion exchanger type chiral stationary phases and the study of serine racemization mechanisms by isotope exchange and tandem mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **116**, 123–130 (2015).
76. Jensen, K., Löbmann, K., Rades, T. & Grohganz, H. Improving Co-Amorphous Drug Formulations by the Addition of the Highly Water Soluble Amino Acid, Proline. *Pharmaceutics* **6**, 416–435 (2014).
77. Saffar Shargh, A., Zakipour Rahimabadi, E., Alizadeh, E. & Gheybi, F. Amino acid and fatty acid profiles of materials recovered from Prussian carp, *Carassius gibelio* (Bloch, 1782), using acidic and basic solubilization/precipitation technique. *Univ. Guilan* **15**, 285–294 (2017).
78. Canul-Tec, J. C. *et al.* Structure and allosteric inhibition of excitatory amino acid transporter 1. *Nature* **544**, 446–451 (2017).

79. Coluccio, M. L. *et al.* Detection of single amino acid mutation in human breast cancer by disordered plasmonic self-similar chain. *Sci. Adv.* **1**, e1500487–e1500487 (2015).
80. Shi, W., Wang, Y., Zhang, H., Liu, Z. & Fei, Z. Probing deep into the binding mechanisms of folic acid with α -amylase, pepsin and trypsin: An experimental and computational study. *Food Chem.* **226**, 128–134 (2017).
81. Государственная фармакопея РФ XIII. (2015). Available at: <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/>. (Accessed: 21st May 2018)
82. Santha, N., Sudha, K. G., Vijayakumari, K. P., Nayar, V. U. & Moorthy, S. N. Raman and infrared spectra of starch samples of sweet potato and cassava. *J. Chem. Sci.* **102**, 705–712 (1990).
83. Passauer, L. & Bender, H. Functional group analysis of starches reacted with urea-phosphoric acid—Correlation of wet chemical measures with FT Raman spectroscopy. *Carbohydr. Polym.* **168**, 356–364 (2017).
84. De Gelder, J., De Gussem, K., Vandenabeele, P. & Moens, L. Reference database of Raman spectra of biological molecules. *J. Raman Spectrosc.* **38**, 1133–1147 (2007).
85. Blaha, J. J. & Rosasco, G. J. Raman microprobe spectra of individual microcrystals and fibers of talc, tremolite, and related silicate minerals. *Anal. Chem.* **50**, 892–896 (1978).
86. Куль, И. Я., Степанова, Э. Ф. & Саенко, А. Ю. Изучение срока годности суппозиторий с глицином и кислотой ацетилсалициловой. *Медико-социальная экология личности состояние и перспективы* **12**, 52–54 (2014).
87. Крылов, Н. Н., Сенченко, С. П. & Компанцева, Е. В. Валидационная оценка методики определения глицина и кислоты янтарной в таблетках ноотропного действия методом капиллярного электрофореза. *Современные проблемы науки и образования* **2**, 495–502 (2015).
88. Larkin, P. (Peter J. . *Infrared and Raman spectroscopy: principles and spectral interpretation.* (2017).
89. Buckley, K. *et al.* Non-invasive spectroscopy of transfusable red blood cells stored inside sealed plastic blood-bags. *Analyst* (2016). doi:10.1039/C5AN02461G
90. Clemens, G., Hands, J. R., Dorling, K. M. & Baker, M. J. Vibrational spectroscopic methods for cytology and cellular research. *Analyst* **139**, 4411–4444 (2014).
91. Kumar, S. *et al.* Raman and infra-red microspectroscopy: towards quantitative evaluation for clinical research by ratiometric analysis. *Chem. Soc. Rev.* **45**, 1879–1900 (2016).
92. Baker, M. J. & Faulds, K. Fundamental developments in clinical infrared and Raman spectroscopy. *Chem. Soc. Rev.* **45**, 1792–1793 (2016).
93. Levy, M. M. & Levy, Y. The Clinical Accuracy of Non-Invasive Glucose Monitoring for ex vivo Artificial Pancreas. 1–8

94. Fraden, J. *Modern sensors. Physics, Designs, and Applications*. (2016).
95. Buckley, K. *et al.* Non-invasive spectroscopy of transfusable red blood cells stored inside sealed plastic blood-bags. *Analyst* **141**, 1678–1685 (2016).
96. Wood, B. R. The importance of hydration and DNA conformation in interpreting infrared spectra of cells and tissues. *Chem. Soc. Rev.* **45**, 1980–1998 (2016).
97. Azhar, S. M., Anis, M., Hussaini, S. S., Shirsat, M. D. & Rabbani, G. Comparative characterization study of pure and glycine doped potassium thiourea chloride crystal for laser frequency conversion applications. *Opt. - Int. J. Light Electron Opt.* **127**, 4932–4936 (2016).
98. Madden, D. C., Temprano, I., Sacchi, M. & Jenkins, S. J. Spontaneous Local Symmetry Breaking: A Conformational Study of Glycine on Cu. *J. Phys. Chem. C* **119**, 13041–13049 (2015).
99. Han, G., Liu, J., Liu, R. & Xu, K. Determination of the reference position in the near-infrared non-invasive blood glucose measurement in vivo. **10024**, 100242S (2016).
100. Butler, H. J. *et al.* Using Raman spectroscopy to characterise biological materials. *Nat. Protoc.* **11**, 664–687 (2016).
101. Parameswari, A., Premkumar, S., Premkumar, R. & Milton Franklin Benial, A. Surface enhanced Raman spectroscopy and quantum chemical studies on glycine single crystal. *J. Mol. Struct.* **1116**, 180–187 (2016).
102. Zhang, W., Xiong, Z., Gao, Y., Gao, H. & Zhang, Y. Roles of the base in the electrocatalytic reactions: A case study of glycine electrooxidation. *J. Electroanal. Chem.* **785**, 216–219 (2017).
103. Paschou, A. M., Katsikini, M., Christofilos, D., Arvanitidis, J. & Ves, S. High pressure Raman study of type-I collagen. *FEBS J.* (2018). doi:10.1111/febs.14506
104. Kong, K., Kendall, C., Stone, N. & Notingher, I. Raman spectroscopy for medical diagnostics — From in-vitro biofluid assays to in-vivo cancer detection. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **89**, 121–134 (2015).
105. Moura, C. C., Tare, R. S., Oreffo, R. O. C. & Mahajan, S. Raman spectroscopy and coherent anti-Stokes Raman scattering imaging: prospective tools for monitoring skeletal cells and skeletal regeneration. *J. R. Soc. Interface* **13**, 20160182 (2016).
106. Skoog, D. A., Holler, F. J. & Crouch, S. R. *Principles of Instrumental Analysis*. (2017).
107. Baima, J., Zelferino, A., Olivero, P., Erba, A. & Dovesi, R. Raman spectroscopic features of the neutral vacancy in diamond from ab initio quantum-mechanical calculations. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18**, 1961–1968 (2016).
108. Zhu, W. *et al.* Quantum mechanical effects in plasmonic structures with subnanometre gaps. *Nat. Commun.* **7**, 11495 (2016).
109. Lee, C. M., Chen, X., Weiss, P. A., Jensen, L. & Kim, S. H. Quantum Mechanical Calculations of Vibrational Sum-Frequency-Generation (SFG)

- Spectra of Cellulose: Dependence of the CH and OH Peak Intensity on the Polarity of Cellulose Chains within the SFG Coherence Domain. *J. Phys. Chem. Lett.* **8**, 55–60 (2017).
110. Schmidt, M. K., Esteban, R., González-Tudela, A., Giedke, G. & Aizpurua, J. Quantum Mechanical Description of Raman Scattering from Molecules in Plasmonic Cavities. *ACS Nano* **10**, 6291–6298 (2016).
 111. Abraham, C. S., Prasana, J. C. & Muthu, S. Quantum mechanical, spectroscopic and docking studies of 2-Amino-3-bromo-5-nitropyridine by Density Functional Method. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **181**, 153–163 (2017).
 112. Barone, V., Biczysko, M. & Bloino, J. Fully anharmonic IR and Raman spectra of medium-size molecular systems: accuracy and interpretation. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **16**, 1759–1787 (2014).
 113. Nguyen, D. B., Nguyen, T. D., Kim, S. & Joo, S.-W. Raman spectroscopy and quantum-mechanical analysis of tautomeric forms in cytosine and 5-methylcytosine on gold surfaces. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **174**, 183–188 (2017).
 114. Bhavani, K., Renuga, S., Muthu, S. & Sankara narayanan, K. Quantum mechanical study and spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, ¹³C, ¹H) study, first order hyperpolarizability, NBO analysis, HOMO and LUMO analysis of 2-acetoxybenzoic acid by density functional methods. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **136**, 1260–1268 (2015).
 115. Kuruvilla, T. K., Prasana, J. C., Muthu, S., George, J. & Mathew, S. A. Quantum mechanical and spectroscopic (FT-IR, FT-Raman) study, NBO analysis, HOMO-LUMO, first order hyperpolarizability and molecular docking study of methyl[(3R)-3-(2-methylphenoxy)-3-phenylpropyl]amine by density functional method. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **188**, 382–393 (2018).
 116. Pence, I. & Mahadevan-Jansen, A. Clinical instrumentation and applications of Raman spectroscopy. *Chem. Soc. Rev.* **45**, 1958–1979 (2016).
 117. Matousek, P. & Stone, N. Development of deep subsurface Raman spectroscopy for medical diagnosis and disease monitoring. *Chem. Soc. Rev.* **45**, 1794–1802 (2016).
 118. Hernández, B., Pflüger, F., Nsangou, M. & Ghomi, M. Vibrational Analysis of Amino Acids and Short Peptides in Hydrated Media. IV. Amino Acids with Hydrophobic Side Chains: L -Alanine, L -Valine, and L-Isoleucine. *J. Phys. Chem. B* **113**, 3169–3178 (2009).
 119. Guiffo-Soh, G. *et al.* Vibrational Analysis of Amino Acids and Short Peptides in Hydrated Media. 3. Successive KL Repeats Induce Highly Stable β -Strands Capable of Forming Non-H-Bonded Aggregates. *J. Phys. Chem. B* **112**, 1282–1289 (2008).
 120. Timchenko, E. V., Timchenko, P. E., Volova, L. T., Pershutkina, S. V. & Shalkovsky, P. Y. Raman spectroscopy for assessment of bioimplant tissue. in (eds. Genina, E. A. *et al.*) 99170D (2016). doi:10.1117/12.2229173