

Гафарова Альбина Разитовна

**КОНФОРМАЦИИ СОЛЕЙ ГЛЮКОНОВОЙ КИСЛОТЫ В УСЛОВИЯХ  
ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ И МЕХАНОХИМИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ПО  
ДАНЫМ ЭПР И КВАНТОВОЙ ХИМИИ**

Специальность 1.3.17. Химическая физика, горение и взрыв,  
физика экстремальных состояний вещества

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Казань – 2024

Работа выполнена в лаборатории радиационной химии и радиобиологии Казанского физико-технического института им. Е.К. Завойского – обособленного структурного подразделения ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской Академии Наук»

Научный руководитель: **Гумаров Габдрауф Габдрашитович**, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник Казанского физико-технического института им. Е.К. Завойского – ОСП ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской Академии Наук».

Официальные оппоненты: **Воронина Елена Валентиновна**, доктор физико-математических наук, заведующая кафедрой физики твердого тела (ФТТ) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

**Чумакова Наталья Анатольевна**, доктор химических наук, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук

Ведущая организация: Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ РАН) Институт физики им. Л.В. Киренского

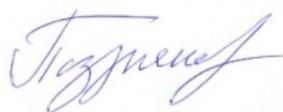
Защита диссертации состоится «05» февраля 2025 года в 15-00 часов на заседании Диссертационного совета 24.1.150.01 при ФГБУН Институте химической кинетики и горения Сибирского отделения Российской академии наук (ИХКГ СО РАН) по адресу: 630090, Новосибирск, ул. Институтская, д. 3, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИХКГ СО РАН и на сайте <http://kinetics.nsc.ru>. Текст автореферата размещён на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <http://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 630090, г. Новосибирск, Институтская, 3, ИХКГ СО РАН, учёному секретарю диссертационного совета 24.1.150.01; e-mail: [ref\\_dissovet@kinetics.nsc.ru](mailto:ref_dissovet@kinetics.nsc.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 24.1.150.01  
кандидат химических наук



И.П. Поздняков

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Глюконовая кислота и ее соли находят множество применений в различных отраслях промышленности, в том числе в фармацевтике. Это связано, в основном, с ее слабокислым характером и сильной комплексообразующей способностью ее различных депротонированных форм. Повышенная стабильность глюконатных комплексов по отношению к другим монокарбоновым кислотам/солям обусловлена главным образом наличием спиртовых ОН-групп, депротонирование которых обеспечивает благоприятную основу для образования очень стабильных хелатных комплексов [1].

Большую практическую значимость имеют соли глюконовой кислоты в медицине. В частности, глюконат натрия (ГН, NaGluc, натриевая соль глюконовой кислоты) часто используется в комбинации с другими веществами, в качестве плазмозамещающего и регулирующего водно-солевого баланса средства. При введении препаратов с добавлением данного соединения восполняется дефицит жидкости и электролитов, усиливается диурез, улучшается микроциркуляция крови. Такие составы также обладают противошоковым и дезинтоксикационным действием [2].

Среди прочих, наиболее распространенной солью глюконовой кислоты является моногидрат глюконата кальция (или кальциевая соль глюконовой кислоты, КГ,  $\text{CaGluc}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), использующийся в качестве препарата для лечения заболеваний, связанных с дефицитом кальция. Как известно, кальций играет огромную роль в жизнедеятельности организма, в функционировании мышечной ткани, клеток миокарда, нервной системы, кожи и костной ткани. Недостаточное поступление кальция и нарушение обмена кальция в организме может привести к серьезным заболеваниям, требующим систематического лечения. Глюконат кальция является одним из наиболее популярных препаратов для восполнения дефицита кальция.

Интерес к исследованию данного соединения в последнее время был связан с разработкой механоактивированной модифицированной нанодисперсной аморфной формы глюконата кальция (МАКГ), биодоступность которой значительно выше. Предполагается, что повышение эффективности препарата может быть связано со стереохимическими изменениями молекулы глюконата кальция при механоактивации [3-6]. Известно, что в результате механохимической обработки происходит образование парамагнитных центров [5]. В связи с этим, в данной работе рассматривается возможность использования метода ЭПР для исследования структуры механоактивированного глюконата кальция. Интересным представляется сравнение МАКГ с исходным глюконатом кальция. Так как исходный КГ не имеет ЭПР сигнала, то для получения информации о системе, в нее вносились искусственные дефекты, имеющие парамагнитные свойства. С этой целью в нашей работе использовалось ионизирующее излучение (облучение  $\gamma$ -квантами).

Исследование облученных солей глюконовой кислоты (глюконата кальция и глюконата натрия) также представляет интерес для такого направления фармацевтики как радиационная стерилизация лекарств. Метод радиационной стерилизации фармацевтических препаратов является хорошей альтернативой традиционным химической и термической обработкам, так как можно провести стерилизацию в конечной герметичной упаковке (нет риска повторного загрязнения), не происходит нагревания препарата (возможность стерилизации чувствительных к температуре соединений), происходит равномерная обработка по всему объёму (что трудно достижимо при химической и термической обработке) и т.д. [7].

Кроме того, существует определенный потенциал использования глюконата кальция и глюконата натрия в качестве ЭПР дозиметров и маркеров облучения. Ранее сообщалось о возможности создания ЭПР дозиметров на основе кристаллических углеводов (маннитол, сахароза, глюкоза) [8, 9]. Попыток использования солей глюконовой кислоты в этих целях ранее не предпринималось, что обуславливает дополнительный интерес к исследованию данных соединений.

#### **Степень разработанности темы исследования.**

На момент написания диссертации неизвестно работ по применению гамма-облучения в отношении солей глюконовой кислоты. Ранее проведённые рентгеноструктурные, микроскопические и рентгеноэлектронные исследования механоактивированного глюконата кальция показали, что механохимическая обработка глюконата кальция приводит к переходу вещества из кристаллического состояния в аморфное, с формированием нанодисперсных структур [3-6]. Также установлено, что механоактивация КГ приводит к образованию радикалов [5]. Однако, структурные особенности глюконата кальция, подвергнутого механоактивации во многом остаются неизвестными.

Таким образом, **цель работы** – установление структуры гамма-облученных глюконатов кальция и натрия, и механоактивированного глюконата кальция с применением методов радиоспектроскопии.

**Постановка задачи.** Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Разработка методики исследования молекулярной структуры солей глюконовой кислоты с использованием  $\gamma$ -облучения и ЭПР спектроскопии X-, Q- и W- диапазонов, а именно: определение дозы облучения и выяснение чувствительности спектроскопии ЭПР в X- Q- и W- диапазонах к структуре интересующих изменений;

2. Проведение расчетов методами квантовой химии с целью соотнесения наблюдаемых в эксперименте сигналов ЭПР с определенными парамагнитными центрами, образующимися в исследуемых соединениях в ходе гамма-облучения и механоактивации;

3. Исследование структурных особенностей механоактивированного глюконата кальция.

**Научная новизна работы.** Предложена методика исследования, позволяющая определить параметры конформации солей глюконовой кислоты с применением методов радиоспектроскопии.

Получены данные о конформации  $\gamma$ -облученного глюконата кальция, натрия.

Выдвинуты предположения о конформационных изменениях механоактивированного глюконата кальция. Предложена модель структуры молекулы МАКГ.

Получена зависимость формы ЭПР спектра  $\gamma$ -облученного глюконата кальция от дозы облучения.

**Практическая значимость работы.**

Результаты исследований указывают на перспективность использования предложенного метода для конформационного анализа подобных соединений. Кроме того, полученные результаты могут лечь в основу новых методов модификации и производства фармакологических препаратов.

Исследование зависимости формы ЭПР спектра  $\gamma$ -облученных солей глюконовой кислоты от дозы облучения обуславливает потенциал использования данных соединений в качестве ЭПР дозиметров и маркеров облучения.

Исследование облученных солей глюконовой кислоты (глюконата кальция и глюконата натрия) также представляет интерес для такого направления фармацевтики как радиационная стерилизация лекарств.

**Достоверность полученных результатов** определяется использованием известных положений фундаментальных наук, повторяемостью измерений, сопоставимостью результатов с данными, полученными с помощью других методов и их соответствие результатам, опубликованным в научной литературе.

**Методология и методы исследования:**

В качестве основного экспериментального метода в диссертационной работе использовался метод спектроскопии ЭПР. Также представлены результаты исследований с помощью спектроскопии ЯМР и ИК. Исследуемые образцы подвергались механообработке и гамма-облучению. Моделирование экспериментально полученных спектров ЭПР проводилось с помощью программного модуля EasySpin MatLab. Расчеты методами квантовой химии были выполнены с использованием программного пакета ORCA.

**Положения, выносимые на защиту:**

1) Подход к исследованию молекулярной структуры солей глюконовой кислоты в условиях  $\gamma$ -облучения и механохимической обработки на основе совместного использования ЭПР спектроскопии X-, Q- и W- диапазонов, и методов квантовой химии.

2) Определение параметров тензоров сверхтонкой структуры и g-тензоров углерод-центрированных радикалов, локализованных на атомах C2, C3, C4, C5 глюконата натрия и C2, C3, C5 глюконата кальция.

3) Определение торсионных углов между p орбиталями атомов углерода, на которых локализованы неспаренные электроны и направлениями связей C-H

ближайших  $\beta$ -протонов.

4) Модель молекулы механоактивированного глюконата кальция с учетом возможного перехода линейной конформации в изогнутую.

**Личный вклад соискателя.** Автор принимал непосредственное участие в постановке задачи, планировании и проведении экспериментов, обработке и анализе экспериментальных данных, написании текста и оформлении полученных результатов, подготовке публикаций к печати и апробации результатов на научных конференциях.

**Апробация работы.** Основные результаты работы были доложены на следующих научных школах и конференциях: «Молодежь и инновации Татарстана» (г. Казань, 2018); Международная конференция «Modern Development of Magnetic Resonance» (г. Казань, 2018, 2020-2022); Международная школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (г. Казань, 2018); «Magnetic Resonance — Current State and Future Perspectives» (г. Казань, 2019); International School-Conference Magnetic resonance and its applications Spinus (г. Санкт-Петербург, 2021-2023).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в «Перечень журналов ВАК», и 12 тезисов докладов на научных конференциях.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка цитируемой литературы и двух приложений. Общий объём диссертации – 104 страниц, включая 46 рисунков и 9 таблиц. Библиографический список содержит 94 наименования.

**Соответствие специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.**

Диссертационная работа соответствует п.1 «Атомно-молекулярная структура химических частиц и веществ», п.2 «Пространственное и электронное строение, атомно-молекулярные параметры изолированных атомов, ионов, молекул», «структура и свойства кристаллов, аморфных тел жидкостей» паспорта специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулирована цель работы, приведены основные положения, выносимые на защиту. Указаны научная новизна и практическая значимость выполненной работы.

**Первая глава** носит обзорный характер. В ней описаны основные характеристики исследуемых объектов: глюконата кальция, глюконата натрия и механоактивированного глюконата кальция. Рассмотрены механизмы взаимодействия ионизирующего излучения с веществом, образование радикалов. Также рассмотрены процессы, происходящие при механоактивации.

Проанализированы особенности применения метода ЭПР для изучения радикалов в твердотельных углеводородах.

Известно, что комптоновское рассеяние часто является основным эффектом взаимодействия  $\gamma$ -излучения с веществом [10]. Путем комптоновского рассеяния  $\gamma$ -излучение вызывает в облучаемой среде возникновение быстрых электронов. Основным процессом, посредством которого быстрые электроны вызывают химические изменения в облучаемом веществе, является взаимодействие с внешними электронными оболочками атомов. При этом электроны возбуждаются, переходя на более высокие энергетические уровни, или вырываются из атомов или молекул с образованием положительных ионов. Одним из основных источников радикалов при радиоллизе являются ионно-молекулярные реакции.

*Механическое воздействие* на вещество может вызывать изменения его структуры, связанные, во-первых, с разрывом и образованием валентных связей и деформацией валентных углов, а во-вторых, с разрушением и возникновением более слабых межмолекулярных взаимодействий (разупорядочение, аморфизация кристаллической структуры, конформационные превращения, полиморфные переходы). При превращении органических веществ под действием механических напряжений протекают процессы двух типов. К первому типу относятся конформационные превращения, разупорядочение и аморфизация кристаллической структуры, обусловленные разрывом межмолекулярных связей. Ко второму типу относятся механохимические реакции, инициируемые деформацией валентных связей и углов (разрыв валентных связей, реакции окисления и гидролиза) [11].

Как механоактивация, так и облучение  $\gamma$ -квантами могут приводить к образованию парамагнитных центров в образце. В работе [12] было показано, что при действии радиации основным процессом в полиолах является разрыв С-Н связей, приводящий к возникновению радикалов, неспаренный электрон в которых локализован на атомах углерода. В различных полиолах, облученных  $\gamma$ -квантами при 77К, наблюдались четыре типа сигналов ЭПР (дублет триплетов, дублет дублетов, триплет и дублет), обусловленных сверхтонким взаимодействием благодаря наличию протонов в ближайшем окружении. Наблюдаемые сигналы были отнесены к радикалам, образовавшимся в результате отрыва атома водорода от вторичных атомов углерода. В связи с этим возникает возможность оценить величину торсионных углов между осью радикала (р-орбиталью на которой локализован неспаренный электрон) и направлениями связей С-Н на соседних атомах углерода, пользуясь соотношением Мак-Конелла [12].

**Во второй главе** диссертации изложены сведения об исследуемых объектах, условиях проведения экспериментов, используемом оборудовании и используемом программном обеспечении.

В качестве исходного материала использовались соли глюконовой кислоты: кальция и натрия, производства Sigma Aldrich без дополнительной очистки. Исследуемые образцы подвергались облучению гамма-квантами. В качестве

источника ионизирующего излучения нами использовался пучок фотонов гамма-терапевтического аппарата Рокус-М медицинского назначения. Его активным элементом является радионуклидный источник  $^{60}\text{Co}$ . Данный аппарат был адаптирован для облучения исследуемых образцов, в частности было подобрано расстояние от объекта до источника, время облучения, определена мощность дозы, подобран оптимальный диапазон доз. Определение поглощенной дозы осуществлялось при помощи клинического дозиметра (электрометра) Dose1 совместно с ионизационной камерой FC65-G. Мощность дозы составила 2 Гр/мин. Итоговые дозы облучения составили 400, 600, 800 и 1000 Гр. Методика облучения была апробирована в работе [A1].

Механоактивация образцов производилась на планетарно-шаровой мельнице марки Pulverizette7 в Ижевском Физико-техническом институте Удмуртского ФИЦ УрО РАН. Время механоактивации составило 120 минут, поскольку такая обработка приводит к максимально интенсивному сигналу ЭПР.

Спектры ЭПР регистрировались при комнатной температуре на спектрометрах Bruker EMX Plus в X-диапазоне (9,3 ГГц), Bruker Elexsys E580 в Q-диапазоне (34 ГГц) при различных мощностях в стационарном режиме. Спектры в W-диапазоне регистрировались при температуре 90К на спектрометре Elexsys E680 (94ГГц) в импульсном режиме.

Спектры ЯМР были зарегистрированы для ядер  $^{13}\text{C}$  на спектрометре Avance 400 фирмы Bruker при комнатной температуре. Раствор глюконата кальция приготовлен в дейтерированной воде в концентрации 10 ммоль/литр. Регистрация спектров твердотельных образцов глюконата кальция проводилась в режиме кросс-поляризации с вращением под магическим углом.

Регистрация ИК спектров пропускания проводилась с разрешением  $0,5\text{ см}^{-1}$  на ИК Фурье-спектрометре Escalibur, в Ижевском Физико-техническом институте Удмуртского ФИЦ УрО РАН. Образцы были подготовлены в виде спрессованных таблеток образцов с бромистым калием KBr (1.7/100 мг).

**В третьей главе** рассматривается возможность использования метода спектроскопии ЭПР для определения конформации солей глюконовой кислоты. Поскольку для исходного  $\text{CaGluc}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  сигнала ЭПР не наблюдается, было предложено ввести в образец искусственные дефекты (в качестве аналога метода спиновых меток) для получения информации о системе. В данной работе для создания искусственных дефектов использовалось ионизирующее излучение. В качестве вспомогательных методов, в работе представлены исследования с помощью ЯМР и ИК спектроскопии. Представлены исследования структуры глюконата кальция в первом приближении с изотропными СТВ и g-факторами. Далее, предлагается более точная методика анализа магнитно-резонансных параметров образующихся радикалов, с использованием методов квантовой химии. Также в данной главе представлены исследования глюконата натрия.

**ЯМР исследования** были проведены для образцов как в твёрдом состоянии, так и в растворах в дейтерированной воде.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектры исходного глюконата кальция и облученного дозой 1000 Гр представлены на рис. 1.

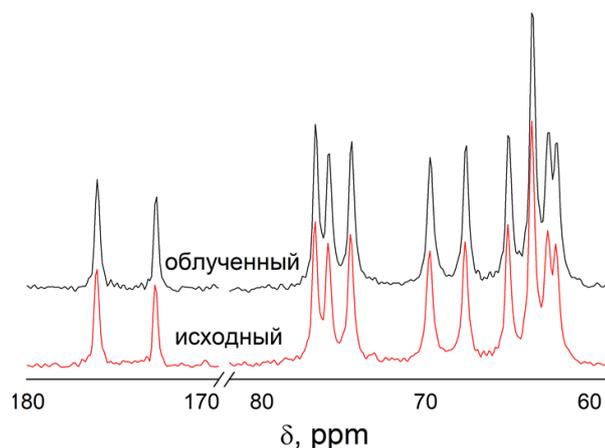


Рисунок 1 –  $^{13}\text{C}$  твердотельные ЯМР спектры исходного и облученного (1000 Гр) глюконата кальция

Наблюдаемые сдвиги линий как в сторону слабых, так и в сторону сильных полей незначительны и находятся в рамках погрешности эксперимента. На спектре отсутствуют новые линии, что в рамках чувствительности метода свидетельствует о целостности углеродного скелета молекулы. Это позволяет предполагать, что облучение гамма-квантами вплоть до 1000 Гр не приводит к существенной деструкции молекулы.

Поскольку данные **ИК спектроскопии** свидетельствуют о наличии в молекулах тех или иных функциональных групп, данный метод был использован нами для установления химической структуры изучаемых соединений. На рисунке 2. показаны ИК спектры пропускания глюконата кальция, облученного дозами 400 Гр и 1000 Гр, а также исходного образца. Представленные спектры глюконата кальция соответствуют имеющимся на сегодняшний день литературным данным [13, 14]. Наблюдаемые отклонения незначительны и не превышают 1% (рис. 2). Таким образом, чувствительность метода не позволяет достоверно выявить различия в структурах исходного и облученных образцов.

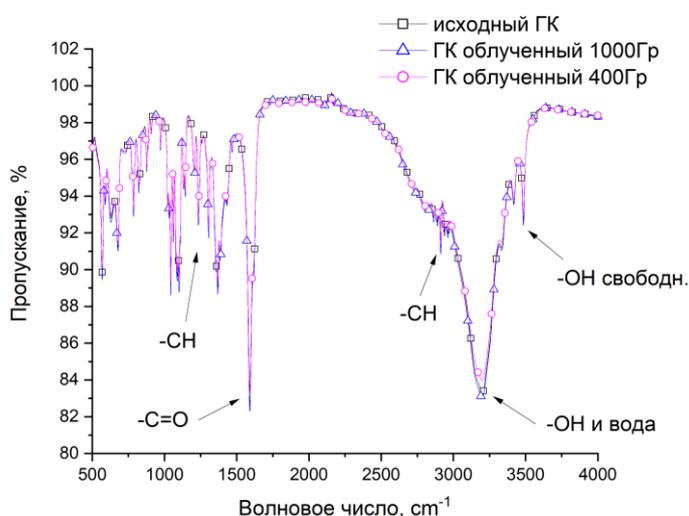


Рисунок 2 - ИК спектры пропускания моногидрата глюконата кальция: исходного, облученного 400 Гр и 1000Гр.

Экспериментальные *спектры ЭПР глюконата кальция*, облученного дозой 400 Гр и 1000 Гр, зарегистрированные в X-диапазоне, представлены на рис. 3.

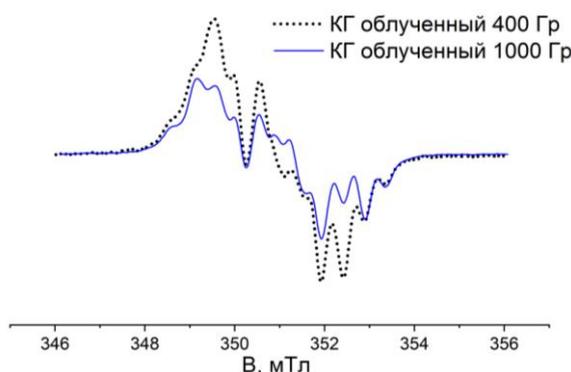
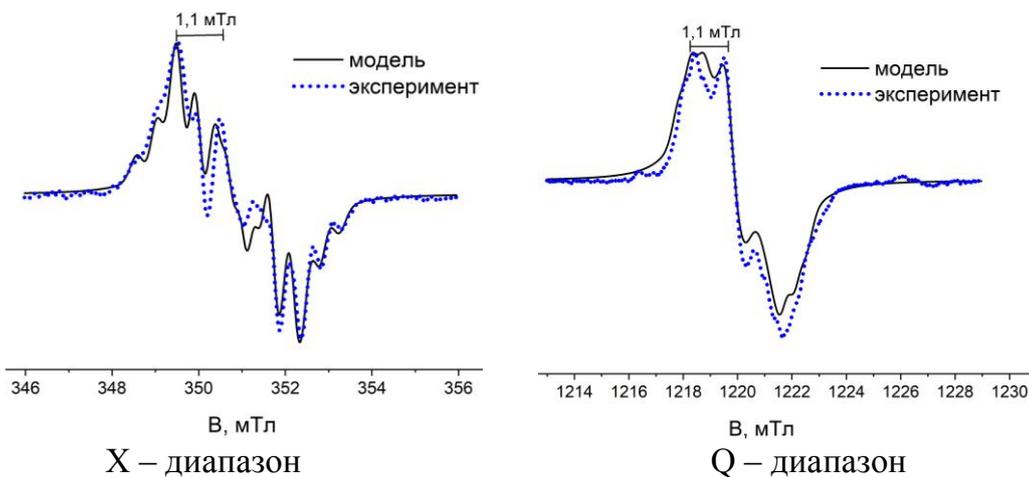


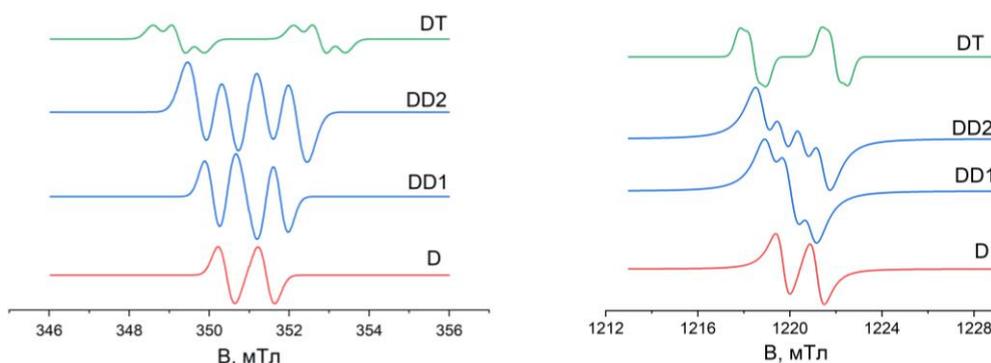
Рисунок 3 – Спектры ЭПР  $\text{CaGluc}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , облученного с дозами 400 и 1000 Гр.

Максимальна концентрация радикалов по данным ЭПР составила  $2.4 \cdot 10^{16}$  частиц/см<sup>3</sup>.

Результат декомпозиции спектров ЭПР в X- и Q- диапазонах от глюконата кальция, облученного  $\gamma$ -квантами дозой 400 Грей, представлен на рис. 4, а) (сплошная линия), а соответствующие компоненты на рис. 4, б). Параметры компонент сведены в таблицу 1.



а)



б)

Рисунок 4 – а) Спектры ЭПР глюконата кальция, облученного  $\gamma$ -квантами с дозой 400 Гр: экспериментальный и модельный (EasySpin); б) Компоненты модельных спектров: дублет триплетов (DT), триплет (DD1), дублет дублетов (DD2), дублет (D).

Таблица 1. Параметры компонент модельных спектров, полученные в результате подгонки к экспериментальным данным, измеренным в X и Q диапазонах.

	g-фактор	ширина, мТ		Интенсивность		A, МГц		
		X диапазон	Q диапазон	I	I, %			
DT	2.0035	0.410	0.556	0.00094	4	99.3	10.9	12.6
DD1	2.0037	0.681	1.342	0.01160	47	27.9	19.9	
DD2	2.0036	0.681	1.364	0.00898	37	23.8	48.2	
D	2.0031	0.919	1.134	0.00284	12	41.3		

Таким образом, в качестве составляющих спектра ЭПР глюконата кальция использовались спектры радикалов с дублет триплетной, дублет дублетной, триплетной и дублетной структурами (рис.4, б)) [A2]. Похожий набор компонент наблюдался в подобных по строению поликристаллических ациклических полиолах, облученных гамма-квантами [12].

При облучении  $\gamma$ -квантами соединений, основой которых являются многоатомные спирты (полиолы), при относительно небольших дозах основным процессом является разрыв C-H связей [12]. В результате образуются  $\pi$ -радикалы, локализованные на атомах углерода. В этом случае возможно применение формулы Мак-Конелла [8, 15], которое позволяет приблизительно оценить торсионные углы. А именно, существует корреляция между константой СТВ  $\beta$  - протона в  $\pi$  - электронных радикалах и торсионным углом между связью C-H и осью орбитали неспаренного электрона.

$$A(\theta) = B\rho \cos^2 \theta \quad (3.1)$$

Здесь  $\theta$  - торсионный угол между направлением C-H связи и осью неспаренного электрона, A – константа сверхтонкого взаимодействия, B – константа порядка 4.4 – 5 мТ для радикалов на атомах углерода,  $\rho$  - спиновая плотность p- орбитали на атоме углерода. Следуя работе по исследованию методом ЭПР d-маннитола [8], мы приняли для наших расчетов  $B\rho = 3.6$  мТ.

Используя полученные нами ранее константы сверхтонкого взаимодействия (таблица 1), можно рассчитать значения торсионных углов, характеризующих конформацию молекулы (таблица 2).

Таблица 2. Значения торсионных углов, соответствующие константам СТВ согласно соотношению Мак-Конелла.

	DT	DD1	DD2	D
A, МГц	99.3, 10.9, 12.6	27.9, 19.9	23.8, 48.2	41.3
Торсионные углы, $\theta$ , °	7, 71, 69	58, 64	61, 46	50

Компоненты спектра были соотнесены с возможным положением радикалов в углеродной цепочке глюконата кальция. Так, радикал с дублет триплетной СТС предположительно локализован на атоме углерода C5. Дублету соответствует единственно возможное положение на C2. Остальные сигналы характеризуются сверхтонким расщеплением, обусловленным двумя протонами, и могут быть приписаны радикалам, локализованным на C3 и C4 (см. рис. 5) [A2].

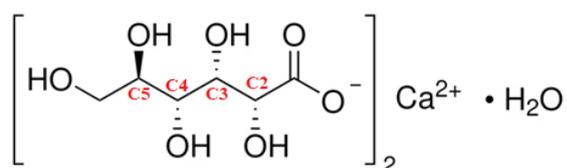


Рисунок 5 – Химическая структура моногидрата глюконата кальция.

В описанном выше методе расшифровки спектров ЭПР из-за большого количества параметров приходится принимать упрощающие предположения, в частности, об изотропности  $g$ -фактора и константы СТС. В этом отношении более привлекательным является метод расчета параметров спектра ЭПР с **использованием методов квантовой химии**. Такому подходу препятствовало отсутствие точных данных о кристаллической структуре КГ, а именно точных координат атомов. Попытки вырастить монокристалл КГ оканчивались неудачей – данное соединение растет в виде хрупких игл, непригодных для исследования. Лишь в 2018 г удалось вырастить монокристалл моногидрата глюконата кальция размерами 50 мкм × 20 мкм × 10 мкм [16]. Дифракционные исследования были проведены при температуре жидкого азота с использованием синхротронного излучения. Молекула  $\text{CaGluc}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , построенная на основании данных рентгеновской дифракции [16], представлена на рис. 6.

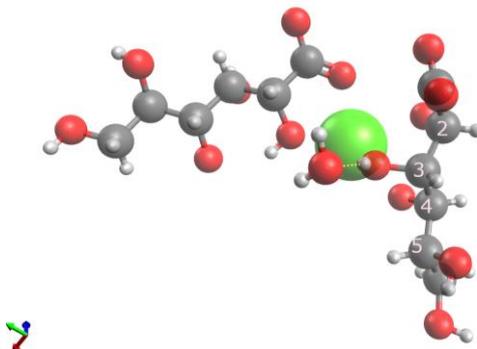


Рисунок 6 – Фрагмент молекулы моногидрата глюконата кальция ( $\text{CaGluc}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) [16].

Как было указано ранее, облучение  $\gamma$ -квантами многоатомных спиртов приводит к разрыву связей С-Н. Исходя из этого, в структуре молекулы глюконата кальция удалялись атомы водорода, связанные непосредственно с атомами углерода. Так как рассматривается молекула КГ, находящаяся в составе кристаллической структуры, координаты атомов, находящихся за пределами второй координационной сферы соответствующего атома углерода, фиксировались. Оптимизация геометрии молекулы проводилась в два этапа. На первом предварительном этапе, геометрия оптимизировалась средствами программы Авогадро (для оптимизации используются универсальные силовые поля). На втором этапе оптимизация осуществлялась с помощью квантово-химических расчетов в программе ORCA. Для оптимизации геометрии использовался метод B3LYP/TZVP. Для расчёта параметров спектра ЭПР применялся базис EPR-II, EPR-III, IGLO. Была использована методика расчета с использованием теории функционала плотности (DFT), а именно неограниченный

метод Кона-Шема. Полученные значения параметров (см. таблица 3) были в дальнейшем использованы в качестве начального приближения для симуляции экспериментальных спектров ЭПР [A3].

Следует отметить, что спектры ЭПР глюконата кальция в Q-диапазоне являются менее разрешенным, чем в X-диапазоне. Гораздо более информативны спектры в W-диапазоне (рис. 7, а); в таких спектрах полностью разрешены линии, которые накладываются друг на друга в X- и Q-диапазонах. Величины и анизотропия  $A$  и  $g$ -тензоров для исследуемых солей глюконовой кислоты оказались такими что: во-первых, в X-диапазоне форма спектра зависит, практически, только от  $A$ -тензоров, а отличие  $g$ -тензоров для различных компонент, а также анизотропия, по существу, не сказываются на форме спектра; во-вторых, в W-диапазоне форма спектра определяется анизотропией  $g$ -фактора, а влияние СТВ практически полностью нивелируется. Такое сочетание параметров облегчает однозначную расшифровку спектров.

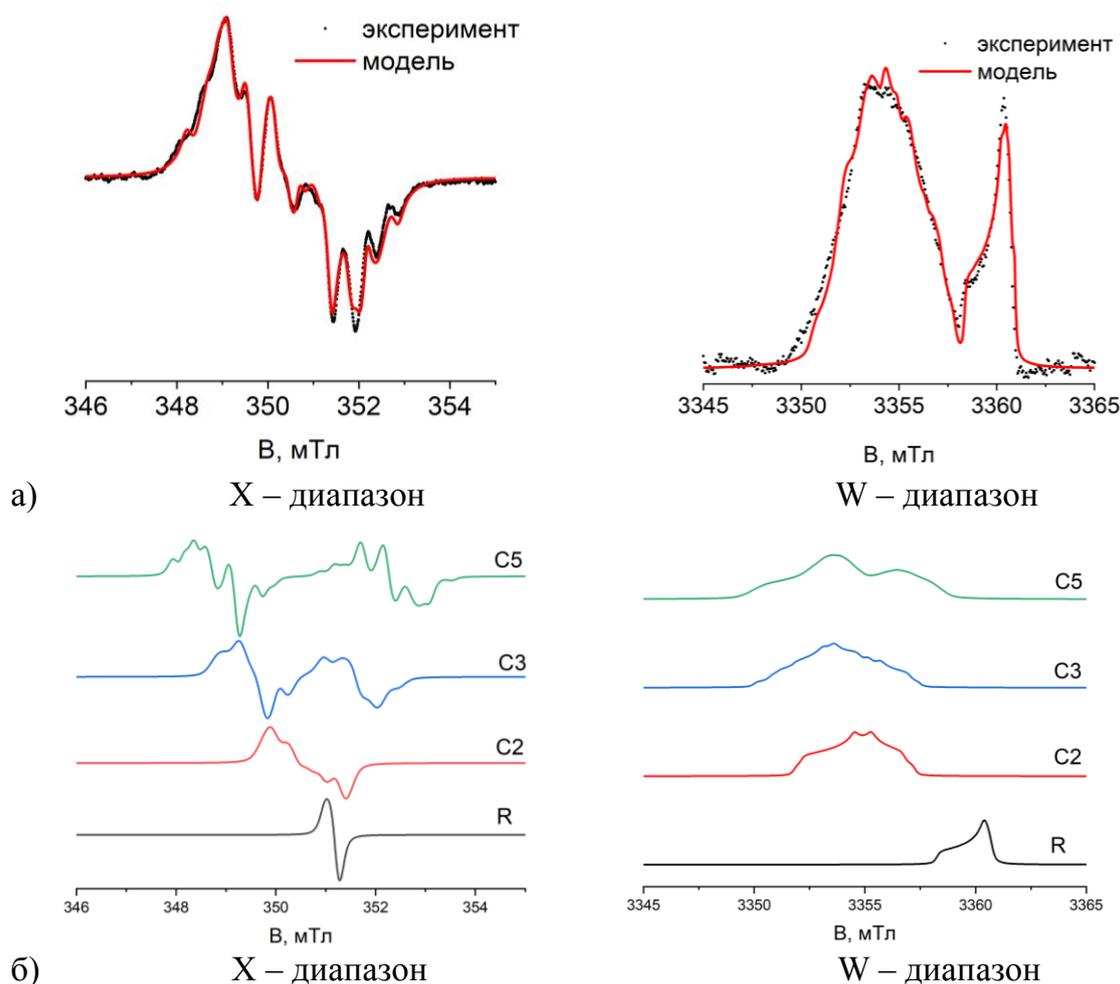


Рисунок 7 – а) ЭПР спектр КГ, облученного дозой 400, и соответствующий модельный (красная линия) в X- W- диапазонах; б) Компоненты модельного ЭПР спектра КГ, облученного дозой 400, полученные с помощью квантово-химического расчета в ORCA с подгонкой в EasySpin.

Полученные в результате квантово-химических расчетов тензоры СТВ и g-факторов использовались в качестве стартовых для разложения экспериментальных спектров ЭПР. Моделирование проводилось с использованием функции Perper программы EasySpin. Расчеты проводились одновременно для спектров в X- и W-диапазонах с одним набором g-факторов и констант сверхтонкого взаимодействия. Схема описанной методики представлена на рис.8.

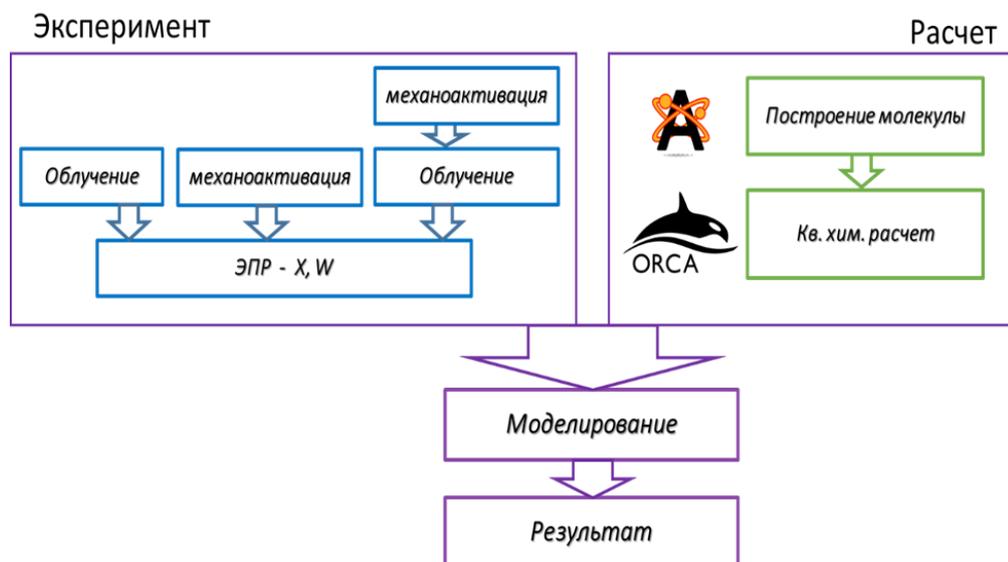


Рисунок 8 – Блок-схема методики исследования солей глюконовой кислоты.

В качестве составляющих полного ЭПР спектра использовались спектры радикалов, расположенных на атомах С2, С3 и С5 глюконата кальция. Рассчитанные значения сверхтонкого расщепления радикала на атоме С4 были намного больше, чем наблюдаемые нами экспериментально. Это позволило сделать вывод, что в наших образцах такого радикала нет [А3].

Теоретически рассчитанные спектры радикалов, локализованных на атомах С2, С3, С5 достаточно точно описывают левую часть спектра облученного глюконата кальция в W-диапазоне (рис.7). Однако, в данном спектре имеется интенсивный сигнал в области высоких полей (около 3360 мТл). У данной линии практически отсутствует СТС, что свидетельствует о том, что данный радикал не может быть локализован на атомах углерода. Расчеты, проведенные с помощью методов квантовой химии для кислород-центрированных радикалов, входящих в структуру глюконата кальция, дают значения g- тензоров, существенно отличающихся от наблюдаемых на эксперименте. Назовем данный радикал R.

Точная идентификация природы радикала R находится за рамками настоящей работы. Можно предположить разрыв небольшого количества связей С-С с образованием радикалов  $\text{CO}_2^-$ . Образование таких радикалов при радиоллизе солей кальция описано в литературе, их магнитные параметры близки к наблюдаемым в наших экспериментах [17, 18]. Еще одна возможность заключается в образовании радикала при котором максимум электронной плотности неспаренного электрона локализован на атоме кальция. Следует

заметить, что в литературе мы не нашли данных об образовании таких радикалов при радиоллизе соединений кальция. Однако, проведенные расчеты магнитных параметров Са локализованного радикала методами квантовой химии демонстрируют хорошее совпадение с экспериментом. Для случая, когда была сохранена обычная ионная связь атома кальция с кислородом, находящимся на характерном расстоянии 2.484 Å, рассчитанный ЭПР спектр в миллиметровом диапазоне с большой точностью совпадает с экспериментальным.

Таким образом, установлено что ЭПР-спектр облученного глюконата кальция состоит из компонент, соответствующих радикалам, локализованных на С2, С3, С5 атомах в глюконате кальция (рис. 7, б)) и радикала R. Причем, значительный вклад дают спектры радикалов, локализованных на атоме углерода С3, что обусловлено относительно большими торсионными напряжениями, присутствующими на этом атоме в кристаллическом состоянии  $\text{CaGluc}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Результаты расчетов представлены в таблицах 3 – 4.

Таблица 3. Компоненты А-тензора (в МГц), рассчитанные методом квантовой химии (ORCA) и их значения, определенные в результате моделирования (EasySpin) и подгонки к экспериментальным спектрам ЭПР. В скобках указано изменение величин в результате подгонки (разница между расчетами на ORCA и EasySpin).

	А – тензор			Изотропная часть		Торсионный угол	
	ORCA	EasySpin		ORCA	EasySpin	ORCA	EasySpin
C2	4 21 32	-7(11)	16(5) 34(2)	19	15 (4)	64	68 (4)
C3	29 73 65	26(3)	64(9) 62(3)	56	51 (5)	44	47 (3)
	-17 22 12	-15(2)	19(3) 17(5)	5	7 (2)	78	75 (3)
C5	85 98 83	94(9)	107(9) 78(5)	89	93 (4)	25	22 (3)
	15 11 18	14(1)	12 (1) 14(4)	15	13 (2)	67	69 (2)
	3 28 -10	9(6)	29(1) -2(8)	7	12 (5)	76	70 (6)

Таблица 4. Компоненты g-тензора, рассчитанные методом квантовой химии (ORCA) и их значения, определенные в результате моделирования (EasySpin) и подгонки к экспериментальным спектрам ЭПР. В скобках указано изменение величин в результате подгонки (разница между расчетами на ORCA и EasySpin).

	ORCA			EasySpin			Разница, *10 <sup>-4</sup>
R	2.00085	2.00092	2.00238	2.00085	2.00092	2.00220	0 0 2
C2	2.0023	2.0037	2.0047	2.0026	2.0044	2.006	3 7 13
C3	2.0022	2.0028	2.0038	2.0028	2.0047	2.0059	6 19 21
C5	2.0022	2.0028	2.0036	2.0034	2.0042	2.0058	12 14 22

На основании полученных магнитных параметров были оценены значения торсионных углов между осями π-радикалов и связями С-Н. Результат такой оценки представлен в таблице 3. Полученные данные демонстрируют хорошее совпадение с данными рентгеновской дифракции; максимальное отклонение составило 6°.

**Облученные образцы глюконата натрия** также демонстрируют интенсивный спектр ЭПР при комнатной температуре. Стоит отметить, что спектры облученного глюконата натрия кардинально отличаются от спектров облученного глюконата кальция (рис. 9). Исследования методом ЭПР показали, что при облучении глюконата натрия гамма-квантами в образцах возникают парамагнитные центры, стабильные при комнатной температуре. Как и в случае глюконата кальция, интересным с точки зрения ЭПР-дозиметрии представляется исследование дозовой зависимости формы ЭПР-спектра. Однако, в данном случае не наблюдается существенного изменения формы спектра при изменении дозы облучения. Экспериментальные спектры ЭПР глюконата натрия, облученного  $\gamma$ -квантами с дозой 1000 Гр, зарегистрированные в X- и W-диапазонах, представлены на рис. 9.

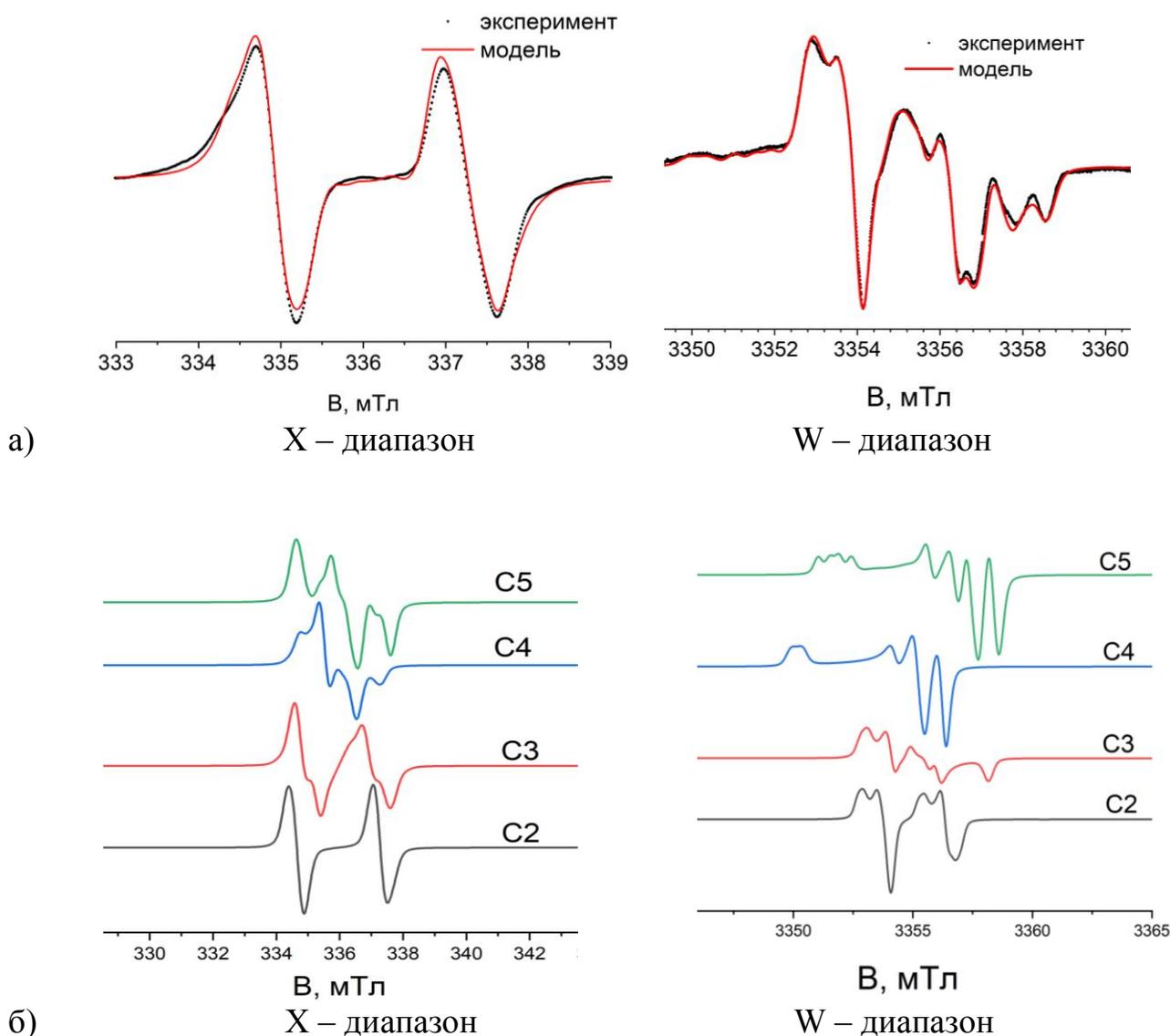


Рисунок 9 – а) ЭПР спектры глюконата натрия, облученного дозой 1000 Гр (эксперимент) и результат квантово-химического расчета на ORCA с подгонкой в EasySpin (модель). б) Компоненты модельного ЭПР спектра в глюконате натрия, полученные с помощью квантово-химического расчета в ORCA с подгонкой в EasySpin.

Для анализа спектров ЭПР глюконата натрия был использован тот же подход что и для анализа спектров глюконата кальция (см. схема на рис. 8). В исследовании использовался метод расчета, представленный в предыдущем разделе. В качестве исходных данных для квантово-химических расчетов были использованы данные рентгеновской дифракции [19]. Моделирование спектров для X- и W- диапазонов осуществлялось с одним набором g-факторов и тензоров сверхтонкого взаимодействия. Результат моделирования показан на рис. 9. В качестве составляющих полного спектра ЭПР использовались спектры радикалов, локализованных на атомах C2, C3, C4 и C5 глюконата натрия (рис. 10).

Интересно, что в отличие от глюконата кальция, в ЭПР спектрах  $\gamma$ -облученного глюконата натрия обнаружена компонента, соответствующая радикалу на C4 атоме углерода. Следует отметить, что в случае глюконата натрия магниторезонансные параметры, рассчитанные с помощью методов квантовой химии, оказались очень близки к экспериментальным (см. таблицы 5, 6). Линия, соответствующая радикалу R, в ЭПР спектрах глюконата натрия отсутствует.

Таблица 5. Компоненты g-тензора, рассчитанные методом квантовой химии (ORCA) и их значения, определенные в результате моделирования (EasySpin) и подгонки к экспериментальным спектрам ЭПР. В скобках указано изменение величин в результате подгонки (разница между расчетами на ORCA и EasySpin).

	ORCA			EasySpin			Разница, *10 <sup>-4</sup>
C2	2.0035	2.0034	2.0041	2.0033	2.0034	2.0041	2 0 0
C3	2.0023	2.0037	2.0045	2.0024	2.0035	2.0042	1 2 3
C4	2.0022	2.0032	2.0055	2.0029	2.0034	2.0064	7 2 9
C5	2.0022	2.0028	2.0053	2.0019	2.0023	2.0055	3 5 2

Таблица 6. Компоненты A-тензора (в МГц), рассчитанные методом квантовой химии (ORCA) и их значения, определенные в результате моделирования (EasySpin) и подгонки к экспериментальным спектрам ЭПР. В скобках указано изменение величин в результате подгонки (разница между расчетами на ORCA и EasySpin).

	A – тензор			Изотропная часть		Торсионный угол		
	ORCA	EasySpin		ORCA	EasySpin	ORCA	EasySpin	
C2	66 68 79	62	73	88	71	74 (3)	33	31 (2)
C3	45 51 87 -6 3 21	42	43	85	61	57 (4)	39	41 (2)
		-7	-2	17	6	3 (3)	76	80 (4)
C4	3 -7 16 20 23 -3	2	-5	30	4	9 (5)	79	73 (6)
		26	36	3	13	22 (9)	67	62 (5)
C5	12 27 49 20 17 23 5 2 12	9	22	52	29	28 (1)	58	58 (0)
		28	22	27	20	26 (6)	64	59 (5)
		2	-3	9	6	3 (3)	76	80 (4)

Таким образом, ЭПР спектры радикалов, образующихся при гамма-облучении солей глюконовой кислоты, могут быть корректно описаны при учете анизотропии тензоров СТВ и g-фактора.

**В четвёртой главе** описаны результаты ЭПР исследования механоактивированного моногидрата глюконата кальция. ЭПР спектры механоактивированного глюконата кальция показаны на рис.10. (SA MA). В спектре W-диапазона наблюдается узкая одиночная линия очень похожая по форме и положению на спектр радикала R в облученном глюконате кальция. Спектр SA MA в X-диапазоне значительно уже спектра облученного глюконата кальция и не демонстрирует ярко выраженной сверхтонкой структуры [A4].

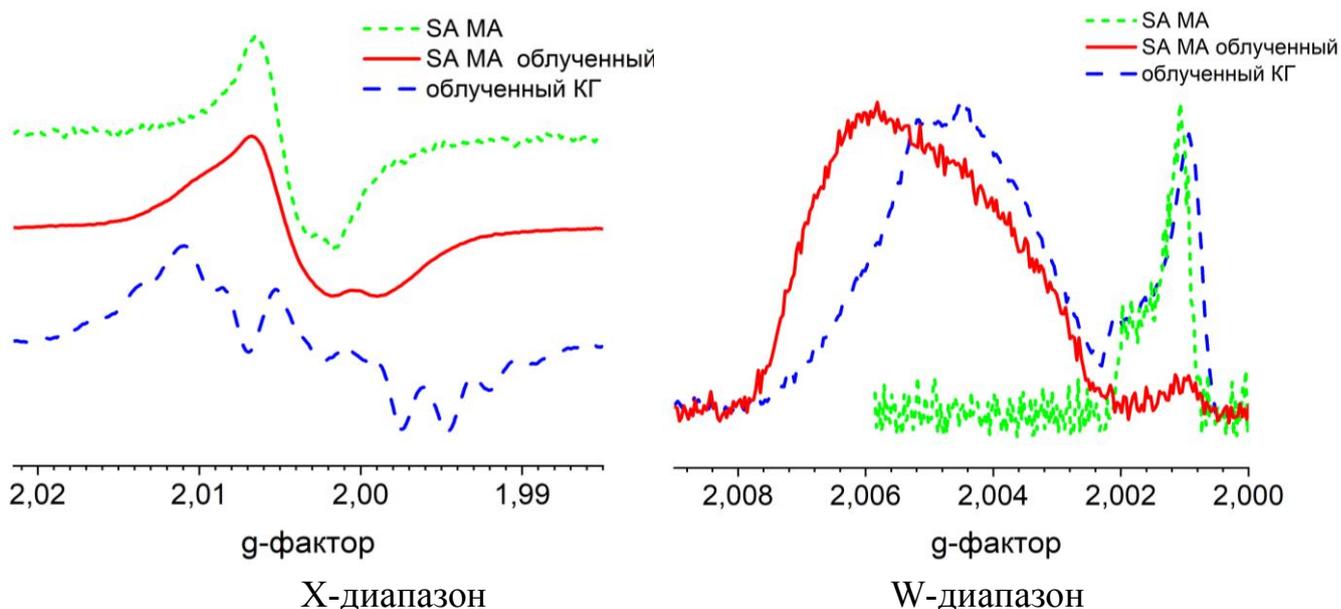


Рисунок 10 – ЭПР спектры механоактивированного глюконата кальция (SA MA), облученного глюконата кальция и механоактивированного глюконата кальция, подвергнутого облучению.

Концентрация радикалов в образце механоактивированного глюконата кальция составила  $2 \cdot 10^{16}$  частиц/см<sup>3</sup>.

Интересно сравнить спектры механоактивированного глюконата кальция (Рис. 11. - SA MA) с ЭПР спектрами механоактивированного официального глюконата кальция (Тюменского химико-фармацевтического завода, в котором присутствуют эксципиенты (добавки), см. рис. 11. - ТТ МА). Механоактивация официального КГ приводит к образованию как радикалов R, так и радикалов на атомах углерода. Эксципиенты в данном случае играют роль ингибитора реакций рекомбинации для радикалов. Отсюда следует вывод о том, что по-видимому, углеродные радикалы образуются и при механоактивации лабораторного КГ. Однако скорость реакций рекомбинации таких радикалов оказывается вполне достаточной для их полного исчезновения уже в процессе обработки в планетарно-шаровой мельнице. Таким образом, можно предполагать, что

образование радикала R при механоактивации может происходить по тому же механизму что и при облучении образца глюконата кальция.

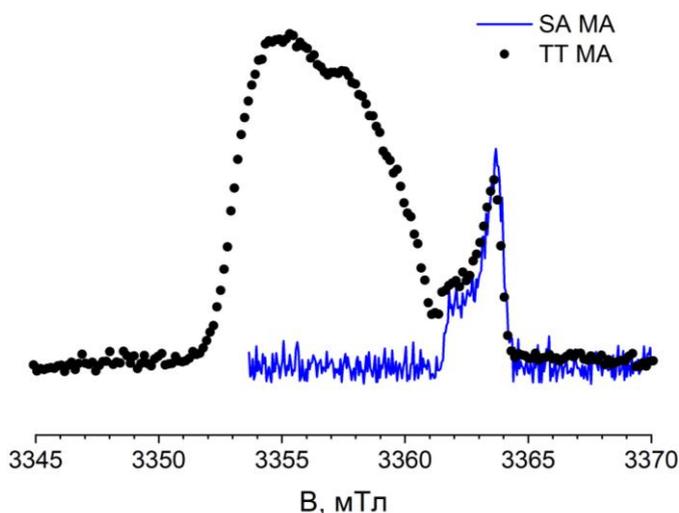


Рисунок 11 – ЭПР спектры механоактивированного глюконата кальция: лабораторного (SA MA) и официального (TT MA [20]) в W-диапазоне.

Как видно из рис. 11, в спектре механоактивированного КГ высокой степени очистки (SA MA) углеродные радикалы не наблюдаются. Для получения информации о структурных изменениях анионов глюконовой кислоты было проведено облучение SA MA в том же режиме, в котором облучался исходный образец КГ. ЭПР - спектры SA MA, облученного дозой 400Гр, показаны на рисунке 10. Видно, что при облучении образца наблюдаются стабильные радикалы на атомах углерода. Однако, спектр X-диапазона значительно уже по сравнению со спектром облученного немеханоактивированного образца. Анализ спектров ЭПР X- и W-диапазонов с использованием методов квантовой химии показал, что углерод-центрированные радикалы в данном случае локализованы в основном на C2 атомах. Тензор сверхтонкого взаимодействия  $A = [6.8 \ 3.0 \ 35.1]$ , изотропная часть которого составляет 15 МГц. Согласно соотношению Мак-Конелла, такому значению СТВ соответствует торсионный угол 68 градусов. Таким образом, данный торсионный угол при механоактивации не изменяется (см. таблица 4). На основании данного наблюдения можно сделать вывод, что часть аниона глюконовой кислоты вблизи атома кальция не изменяет своей структуры при механоактивации. К сожалению отсутствие стабильных радикалов локализованных на других атомах углерода не позволило нам рассчитать торсионные углы для фрагмента C3-C5. Однако, можно предположить, что невозможность стабилизации радикалов на атомах углерода C3-C5 может быть связана с изменением геометрии молекулы. Известно, что в глюконовой кислоте в результате поворота фрагмента C3-C5 на  $120^\circ$  осуществляется переход из линейной в изогнутую конформацию (1P в 3G+) [21]. Предположительно, при механоактивации глюконата кальция происходит именно такой процесс, благодаря чему накапливаются радикалы только на атомах C2 поскольку

центральная часть молекулы «закрыта» изогнутыми анионами глюконовой кислоты (см. рис.13, б)) [А4].

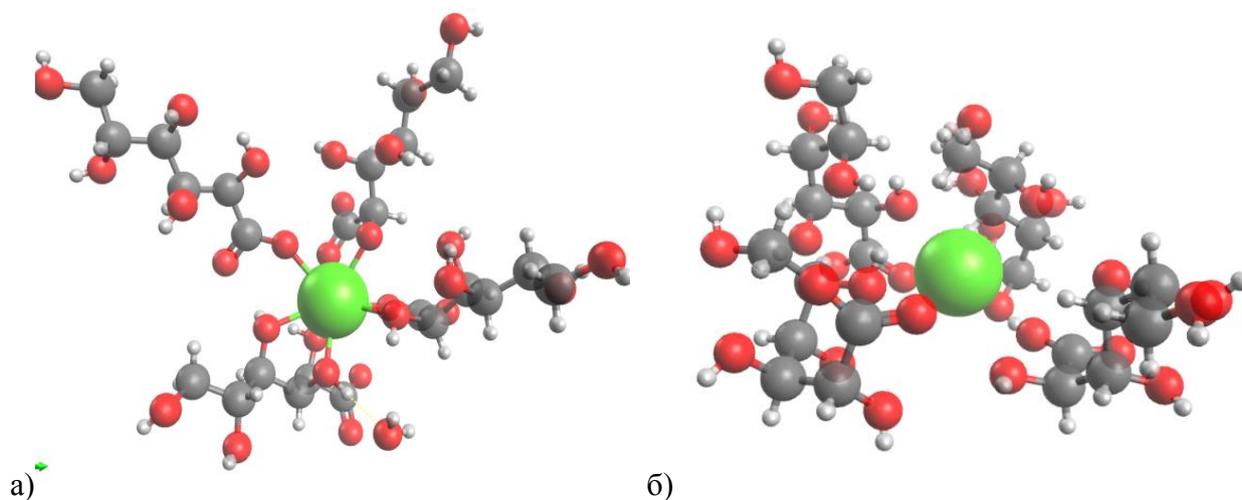


Рисунок 13 – а) Структура кристаллического КГ по данным рентгеноструктурного анализа [16]; б) - та же структура при повороте фрагмента С3-С5 на 120 градусов.

### Основные результаты и выводы:

1. Определена молекулярная структура солей глюконовой кислоты в условиях  $\gamma$ -облучения на основе данных ЭПР-спектроскопии X-, Q- и W-диапазонов с привлечением также методов квантовой химии. Показано, что образуются стабильные углерод-центрированные радикалы, локализованные на атомах С2, С3, С4, С5. Определены параметры тензоров сверхтонкой структуры и g-тензоров данных радикалов.

2. На основании полученных магнитных параметров рассчитаны торсионные углы между p-орбиталями атомов углерода, на которых локализованы неспаренные электроны и направлениями связей С-Н ближайших  $\beta$ -протонов. Установлено, что найденная структура глюконатов кальция и натрия близка к данным рентгеноструктурного анализа.

3. При облучении глюконата кальция дозой 1000Гр не наблюдается деструкции молекулы, которую можно зарегистрировать используемыми методами  $^{13}\text{C}$  ЯМР и ИК спектроскопии.

4. Показано, что форма спектров ЭПР облученного глюконата кальция изменяется в зависимости от дозы облучения в интервале от 400 Гр до 1000Гр. В отличие от этого, спектры ЭПР облученного глюконата натрия дозовую зависимость не демонстрируют.

5. На основе данных ЭПР-спектроскопии установлена структура молекул в механоактивированном аморфном глюконате кальция. Показано, что часть молекулы, близкая к атому металла, при механохимической обработке сохраняет свою геометрию, в то время как фрагмент аниона глюконовой кислоты С3-С5 переходит в изогнутую конформацию.

## **Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:**

### **Статьи в рецензируемых научных журналах:**

[A1] The influence of gamma rays radiation on optically Induced luminescence of copper-containing potassium-lithium-borate glass / P.S. Shirshnev, V. A. Spiridonov, D. I. Panov, E. V. Shirshneva-Vaschenko, A. R. Gafarova, R. M. Eremina, A. E. Romanov, V. E. Bougrov // *Materials Physics and Mechanics*. – 2019.Vol.42. P. 198-203.

[A2] Study of Conformation of  $\gamma$ -Irradiated Calcium Gluconate by EPR / A. R. Gafarova, G. G. Gumarov, M. M. Bakirov, R. B. Zaripov, V. Yu. Petukhov. // *Applied Magnetic Resonance*. – 2021. – Vol.52. P. 571–580.

[A3] Quantum-Chemical Calculations in Studying the Conformation of  $\gamma$ -Irradiated Calcium Gluconate / A. R. Gafarova, G. G. Gumarov, M. M. Bakirov, M. Yu. Volkov, R. B. Zaripov, V. Yu. Petukhov // *Applied Magnetic Resonance*. – 2021. Vol.52. P. 1739–1748.

[A4] Многочастотное ЭПР исследование радикалов, образующихся под действием  $\gamma$ -облучения и механоактивации в глюконате кальция / А.Р. Гафарова, Г.Г. Гумаров, Р.Б. Зарипов, Д.С. Рыбин, Г.Н. Коньгин // *Химическая физика и мезоскопия*. – 2024. Т. 26, № 3. С. 299-305

### **Тезисы докладов и труды научных конференций:**

[A5] Гафарова А.Р., Гоенко И.А., Гумаров Г.Г., Петухов В.Ю. Исследование конформации  $\gamma$ -облученного глюконата кальция методом ЭПР//Сборник материалов конференции «Материалы и технологии 21 века», Казань. – 2018. – С.22.

[A6] Гафарова А.Р. Конформационный анализ  $\gamma$ -облученного глюконата кальция методом ЭПР // Сборник материалов конференции «Молодежь и инновации Татарстана», Казань. – 2018. – С.21-22.

[A7] Gafarova A. R., Gumarov G. G., Goenko I. A., Bakirov M. M., Zaripov R. B., Petukhov V. Yu. Study of  $\gamma$ -Irradiated Calcium Gluconate by X- and Q-EPR //Abstracts of the international conference «Modern development of magnetic resonance», Kazan. – 2018. – P.129.

[A8] Gafarova A. R., Gumarov G. G., Bakirov M. M., Petukhov V. Yu. EPR Study of  $\gamma$ -Irradiated Magnesium and Zinc Gluconates //Abstracts of the international conference «Magnetic Resonance — Current State and Future Perspectives», Kazan. – 2019. – P.111.

[A9] Gafarova A. R., Gumarov G. G., Bakirov M. M., Petukhov V. Yu. Study of Radiation Induced Radicals in Sodium Gluconate //Abstracts of the international conference «Magnetic Resonance — Current State and Future Perspectives», Kazan. – 2019. – P.112.

[A10] Gafarova A.R., Gumarov G.G., Bakirov M.M., Petukhov V.Yu. Identification of the Radiation-Induced Radicals in Calcium Gluconate // Abstracts of the international conference «Modern development of magnetic resonance», Kazan. – 2020. – P.112.

[A11] Gafarova A.R., Gumarov G.G., Bakirov M.M., Petukhov V.Yu. EPR study and DFT-Assisted identification of radicals in  $\gamma$ -irradiated calcium gluconate // Abstracts of the 18th International School-Conference «Spinus-2021», Saint-Petersburg.–2021.– P.199.

[A12] Gafarova A. R., Gumarov G. G., Zaripov R.B., Bakirov M. M., Petukhov V. Yu. DFT-Assisted study of torsion angles in  $\gamma$ -Irradiated Calcium Gluconate // Abstracts of the international conference «Modern development of magnetic resonance», Kazan. – 2021. – P.179.

[A13] Gafarova A.R., Gumarov G.G., Zaripov R.B., Bakirov M.M. Multifrequency EPR study and DFT-assisted identification of radicals in  $\gamma$ - irradiated sodium gluconate // Abstracts of the 19th International School-Conference «Spinus-2022», Saint-Petersburg. – 2022. – P.202.

[A14] Gafarova A.R., Gumarov G.G., Zaripov R.B., Rybin D.S., Konygin G.N. W-band EPR investigation of mechanoactivated and  $\gamma$ -irradiated calcium gluconate // Abstracts of the international conference «Modern development of magnetic resonance», Kazan. – 2022. – P.146.

[A15] Gafarova A.R., Gumarov G.G., Zaripov R.B., Rybin D.S., Konygin G.N. EPR study of mechanically activated calcium gluconate monohydrate irradiated with gamma quanta // Abstracts of the 20th International School-Conference «Spinus-2023», Saint-Petersburg. – 2023. – P.176.

[A16] Gafarova A.R., Gumarov G.G., Zaripov R.B., Rybin D.S., Konygin G.N. Calcium free radical formation at irradiation and mechanoactivation of calcium gluconate // Abstracts of the international conference «Magnetic Resonance – Current State and Future Perspectives (EPR-80) », Kazan. – 2024.

### **Список цитируемой литературы:**

1. Recent advances in the aqueous chemistry of the calcium(II)-gluconate system – Equilibria, structure and composition of the complexes forming in neutral and alkaline solutions / B. Kutus, X. Gaona, A. Pallagi, I. Pálinkó, M. Altmaier, P. Sipos // Coord. Chem. Reviews. – 2020. – Vol. 417. – 213337.

2. Натрия глюконат. Регистр лекарственных средств России / [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/natriya-glyukonat-3167>.

3. Механохимически индуцированные структурные превращения в глюконатах калия, натрия и кальция / Д.С. Рыбин, Г.Н. Коныгин, В.Е. Порсев, Е.П. Елсуков, М.А. Ерёмина, Д.Р. Шарафутдинова, Г.Г. Гумаров, В.Ю. Петухов, О.И. Гнездилов, М.М. Ахметов, К.М. Салихов, В.В. Болдырев // Химическая физика и мезоскопия. – 2013. – Т. 15, №3. – С.429-440.

4. Механоактивированный лекарственный препарат кальция глюконат: рентгеноструктурные, микроскопические рентгеноэлектронные исследования / Г.Н. Коныгин, Ф.З. Гильмутдинов, С.Г. Быстров [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. – 2005. – №13. – С.249-252.

5. Исследование механоактивированного глюконата кальция методами ЭПР и ИК-спектроскопии / Г.Г. Гумаров, Г.Н. Коньгин, В.Ю. Петухов [и др.] // Альманах клинической медицины. – Москва: МОНКИ, 2008. – С.47-50.
6. Нанодисперсная аморфная форма кальция глюконата: биохимическая совместимость и терапевтическая эффективность при лечении заболеваний, связанных с обменом кальция в организме / Н.С. Стрелков, Г.Н. Коньгин, Д.С. Рыбин [и др.] // Альманах клинической медицины. – Москва: МОНКИ, 2008. – С.366-370.
7. Вашков, В. И. Средства и методы стерилизации, применяемые в медицине / В.И. Вашков. - М.: Медицина, 2020. - 368 с.
8. Sosulin, I.S. Radiation-induced radicals in different polymorphic modifications of d-mannitol: Structure, conformations and dosimetric implications / I.S. Sosulin, E. S. Shiryaeva, V.I. Feldman // Radiation Physics and Chemistry. - №117. - 2015. - P.178-183.
9. Kusakovskij, J. Fourth stable radical species in X-irradiated solid state sucrose/ J. Kusakovskij, I. Caretti, S. Van Doorslaer, F. Callens, H. Vrielinck// Phys. Chem. Chem. Phys. – 2016. – № 18. - P. 10983-10991.
10. Swallow, A.J. Radiation chemistry of organic compounds / A.J. Swallow. - Oxford: Pergamon press, 1960. - 408 p.
11. Дубинская, А.М. Превращения органических веществ под действием механических напряжений / А.М. Дубинская // Успехи Химии. – 1999. – Т.68, №8. – С.708-724.
12. Кочетков, Н. К. Радиационная химия углеводов / Н. К. Кочетков, Л. И. Кудряшов, М. А. Членов – М.: Наука, 1978. - 288 с.
13. Labuschagne, F. J. W. J. Metal catalysed intumescence: characterisation of the thermal decomposition of calcium gluconate monohydrate / F.J.W.J. Labuschagne, W.W. Focke // Journal of materials science. – 2003. – Vol. 38, Issue 6. – P.1249-1254
14. Dechapinan S. Calcium from Pacific White Shrimp (*Litopenaeus vannamei*) Shells: Properties and Function as Fortificant in Soy Milk / S. Dechapinan, K. Judprasong, N. Onnom, N. Tangsuphoo // Food and Applied Bioscience Journal. - № 5(3). - 2017. - P.176-195
15. Бажин, Н. М. Сверхтонкая структура спектров ЭПР свободных радикалов: Курс лекций. Ч. 1 / Н. М. Бажин, Ю. Д. Цветков: НГУ, 1971. - 186 с.
16. Crystal and solution structures of calcium complexes relevant to problematic waste disposal: calcium gluconate and calcium isosaccharinate / V. Bugris, Cs. Dudas, B. Kutus, [et al.] // Acta Crystallographica - 74(6) - 2018 - P. 598-609.
17. Rokhmistrov D.V. Study of structure of calcium phosphate materials by means of electron spin resonance / D.V. Rokhmistrov, O.T. Nikolov, O.A. Gorobchenko, K.I. Loza // Applied Radiation and Isotopes. – № 70. – 2012. – P. 2621-2626.
18. Radiation-Induced Stable Radicals in Calcium Phosphates: Results of Multifrequency EPR, EDNMR, ESEEM, and ENDOR Studies / F.F. Murzakhanov, P.O. Grishin, M.A. Goldberg, B.V. Yavkin, G.V. Mamin, S.B. Orlinskii, A.Y. Fedotov,

N.V. Petrakova, Antuzevics, A.; Gafurov, M.R.; [et al.] // Appl. Sci. – №11 – 2021. – P.7727

19. Lis, T. Structure of sodium d-gluconate / T. Lis // Acta Cryst. – 1984. – Vol. 40. – P.376-378.

20. The Structure of Radicals in Mechanically Activated Calcium Gluconate / M.M. Akhmetov, G.G. Gumarov, V.Yu. Petukhov, R.B. Zaripov, D.S. Rybin, G.N. Konygin / Modern development of magnetic resonance: Abstracts of the international conference (Kazan, November 1-5, 2021). – Kazan, 2021. – P.155-156.

21. Horton, D. Conformations of D-gluconic, D-mannonic, and D-galactonic acids in solution, as determined by n.m.r. spectroscopy / D. Horton, Z. Walaszek, I. Ekiel // Carbohydrate Research. – 1983. –Vol. 119. – P.263-268.