

**ОТЗЫВ официального оппонента**  
**на диссертацию на соискание ученой степени**  
**кандидата физико-математических наук**  
**Гафаровой Альбины Разитовны**  
**на тему: «Конформации солей глюконовой кислоты в условиях гамма-**  
**облучения и механохимической обработки по данным ЭПР и квантовой**  
**химии»**  
**по специальности 1.3.17 Химическая физика, горение и взрыв,**  
**физика экстремальных состояний вещества**

Научно-квалификационная работа Гафаровой А.Р. посвящена изучению конформации молекул глюконатов кальция и натрия, подвергнутых гамма-облучению и, в случае глюконата кальция, механохимической обработке, путем анализа формы их спектров ЭПР с привлечением квантово-химических расчетов. Изучаемые вещества в настоящее время широко используют в фармацевтической промышленности для приготовления лекарств, регулирующих водно-солевой баланс и способствующих правильному функционированию мышечной, в том числе, сердечной, ткани и нервной системы. Последние исследования показали, что биодоступность глюконата кальция (КГ) значительно повышается в результате его механоактивации. Предполагается, что наблюдаемый эффект связан со конформационным изменением молекул в результате механического воздействия, однако прямое изучение геометрии молекул механоактивированного вещества стандартным способом, с помощью рентгеновской дифракции, оказывается невозможным, поскольку механоактивированный КГ, в отличие от стандартного кристаллического препарата, представляет собой аморфное вещество. В то же время известно, что при механической активации в веществе образуются стабильные радикалы, демонстрирующие спектр ЭПР. Сверхтонкая структура спектра, определяемая взаимодействием неспаренного электрона с магнитными

атомными ядрами, в данном случае, протонами, отражает геометрию молекулы и может быть использована для конформационного анализа. Следует заметить, что механохимическая активация, как правило, приводит к образованию нескольких типов радикалов и спектр ЭПР является суммой спектров разных частиц. Для выяснения возможности однозначной интерпретации спектра ЭПР механоактивированного глюконата кальция автором работы была проведена детальная интерпретация спектров глюконатов кальция и натрия, подвергнутых гамма-облучению, в результате которого в веществах также образовались стабильные радикалы. Спектры ЭПР облученных образцов были зарегистрированы с использованием спектрометров с разной частотой микроволнового излучения (X-, Q- и W-диапазоны) и представлены в виде суммы спектров радикалов, локализованных на атомах углерода и образованных в результате разрыва связей С-Н. На основании параметров сверхтонкой структуры спектров были рассчитаны значения торсионных углов между связями С-Н  $\beta$ -протонов и направлениями орбиталей, на которых преимущественно локализованы неспаренные электроны, и, таким образом, установлена конформация молекул глюконатов кальция и натрия. Сравнение полученных данных с результатами рентгеновской дифракции для кристаллического глюконата кальция показало высокую точность определения конформации молекулы путем анализа спектров ЭПР индуцированных гамма-облучением радикалов. Таким образом, примененный подход может быть использован для надежного определения конформационных изменений, происходящих при механической активации солей глюконовой кислоты. Анализ спектров ЭПР механоактивированного КГ и КГ, последовательно подвергнутого механохимической активации и гамма-облучению, позволил заключить, что механоактивация действительно приводит к изменению конформации молекул, а именно, к их изгибу. В ходе анализа результатов также была отмечена сильная дозовая зависимость формы спектров ЭПР облученного КГ, что открывает возможность использования этого вещества для

дозиметрии. Учитывая все возрастающую популярность механохимической модификации лекарственных веществ и их радиационной стерилизации, тематика исследования и полученные результаты, безусловно, являются **актуальными**.

Диссертационная работа Гафаровой А.Р. является завершенным исследованием, изложенным на 104 страницах машинописного текста, иллюстрированным 46 рисунками и 9 таблицами. Список цитируемой литературы содержит 94 наименования. Работа имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов и списка цитируемой литературы.

*Во введении* представлены актуальность темы научно-квалификационной работы, её научная новизна и практическая значимость. Здесь же сформулирована цель работы и задачи для её достижения.

*Литературный обзор (глава 1)* включает несколько разделов. В первом разделе приведено подробное описание молекулярной структуры глюконатов кальция и натрия и представлены микроскопические и спектральные доказательства того, что механохимическая обработка глюконата кальция приводит к переходу вещества из кристаллического состояния в аморфное. Второй раздел посвящен основам физики взаимодействия ионизирующего излучения с веществом. В третьем разделе рассматриваются процессы, приводящие к образованию и стабилизации радикалов в ходе механохимической обработки органических веществ. В четвертом разделе изложены основные подходы, применяемые при изучении структуры радикалов в твердотельных углеводородах методом ЭПР. Показано, что при действии радиации основным процессом является разрыв связей С-Н, приводящий к возникновению радикалов, локализованных на атомах углерода, при этом сверхтонкая структура спектров обусловлена взаимодействием неспаренного электрона с протонами, находящимися в  $\beta$ -положении относительно радикального атома. Подробно рассмотрена анизотропия тензора сверхтонкого взаимодействия (СТВ) в таких радикалах

и приведены формулы, позволяющие на основании величин констант СТВ определять торсионные углы между осью орбитали неспаренного электрона и связью  $C\beta - H\beta$ .

*Экспериментальная часть (глава 2)* содержит описание исследуемых веществ, изложение методики облучения образцов, включая подбор дозы облучения, подробное описание механохимического эксперимента, технику радиоспектроскопического эксперимента с использованием спектрометров ЭПР с разной частотой электромагнитного излучения (X-, Q- и W-диапазоны) и спектрометра ЯМР, описание ИК спектроскопии. Кратко изложены методики моделирования спектров ЭПР и квантово-химических расчетов.

*Обсуждение результатов* состоит из двух глав (главы 3, 4). В главе 3 приведены спектры ЯМР исходного и гамма-облученного образцов КГ, из которых следует, что используемые в работе дозы облучения не приводят к нарушению углеродного скелета молекулы. ИК спектроскопия, в рамках чувствительности метода, также не позволяет выявить различие химической природы исходного и облученного образцов. Сравнение спектров ЭПР облученных глюконатов кальция и натрия показывает большую дозовую зависимость формы спектра для КГ и практическое отсутствие такой зависимости для ГН. Деконволюция спектров КГ, зарегистрированных при дозе облучения 1000 Гр и 400 Гр, а также результата их вычитания, позволяет сделать первичное отнесение линий в спектрах ЭПР к радикалам, локализованным на  $C2$ ,  $C3$  и  $C5$  атомах. На основании изотропных констант СТВ, полученных путем деконволюции спектров, был произведен предварительный расчет торсионных углов между связями  $C-H \beta$ -протонов и направлениями орбиталей, на которых преимущественно локализованы неспаренные электроны, и, таким образом, в первом приближении, установлена конформация молекулы КГ. Более точное описание спектров ЭПР было проведено следующим образом. На основании данных рентгеновской дифракции была построена модель молекулы  $CaGluc_2 \cdot H_2O$ , из

которой затем с помощью дополнительной оптимизации получали модели предполагаемых С-центрированных радикалов. Для каждого радикала проводился расчет магниторезонансных параметров ( $g$ - и СТВ-тензоров). Полученные значения использовались в качестве начального приближения при симуляции (компьютерном моделировании) спектров ЭПР, причем спектры, зарегистрированные в X-, Q- и W- диапазонах описывались с одинаковыми параметрами, что увеличивало точность полученных величин. Выяснилось, что для исследуемых солей глюконовой кислоты форма спектра X-диапазона зависит, практически, только от тензоров СТВ, а отличие  $g$ -тензоров для различных компонент, а также анизотропия не сказываются на форме спектра; в W-диапазоне форма спектра определяется анизотропией  $g$ -фактора, а влияние СТВ практически полностью нивелируется. Такое сочетание параметров облегчает однозначную расшифровку спектров. На основании полученных точных значений констант СТВ были рассчитаны торсионные углы и определена конформационная структура КГ и ГН. Следует обратить внимание, что в спектре облученного образца КГ наблюдается синглетный сигнал, который отсутствует в спектре облученного ГН. По мнению авторов, данный сигнал может относиться как к продукту разрыва С-С связи, как и к радикалу, центрированному на атоме Са. Выяснение данного вопроса выходит за рамки представленной работы. Неизвестный радикал был обозначен как вещество R. Также было обнаружено, что в случае КГ индуцированные облучением радикалы образуются на атомах С2, С3 и С5, в то время как для ГН обнаружена компонента, соответствующая радикальному центру С4. Конформация молекулы КГ, определенная на основании анализа спектров ЭПР радиационно-индуцированных радикалов, продемонстрировала хорошее совпадение с конформацией, определенной рентгеновской дифракцией для кристаллического необлученного образца. Таким образом, примененный подход может быть использован для определения конформации молекул в аморфной фазе механоактивированного КГ. Этому вопросу посвящена *глава*

4 диссертационной работы. Авторы выполнили механоактивацию как высокочистого образца КГ, приобретенного в Sigma Aldrich, так и стандартного фармпрепарата, включающего, кроме КГ, также крахмал  $(C_6H_{10}O_5)_n$ , тальк  $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$  и кальция стеарат  $(C_{36}H_{70}O_4Ca)$ . Выяснилось, что механоактивация фармпрепарата приводит к появлению как радикалов R, так и радикалов на атомах углерода, в то время как при активации чистого КГ образуется только радикал R. По-видимому, углеродные радикалы образуются и при механоактивации лабораторного КГ, но скорость их рекомбинации оказывается вполне достаточной для их полного исчезновения уже в процессе обработки. Добавки в фармпрепарате в данном случае играют роль ингибитора реакций рекомбинации. Для определения конформации молекул в механоактивированном образце авторы провели его гамма-облучение, которое привело к образованию углерод-центрированных радикалов, которые в данном случае локализованы в основном на атомах C2. Анализ спектров и расчет торсионных углов показал, что часть аниона глюконовой кислоты вблизи атома кальция не изменяет своей структуры при механоактивации. Отсутствие радикалов локализованных на других атомах углерода не позволило 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, а именно, с поворотом вокруг оси C2-C3 на  $120^\circ$ , при этом линейная молекула превращается в изогнутую.

Таким образом, в научно-квалификационной работе представлены **новые результаты** исследования морфологической структуры глюконатов кальция и натрия с помощью методов магнитного резонанса с квантово-химических расчетов. Предложенный в настоящей работе подход к изучению конформации молекул в аморфной фазе имеет безусловную **научную и практическую значимость**. Предложенные выводы **полностью обоснованы** приведенными экспериментальными данными.

Диссертационная работа Гафаровой А.Р. хорошо оформлена, все эксперименты и расчеты подробно описаны, текст содержит все необходимые иллюстрации и пояснения. По материалам диссертации опубликованы 16 работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в «Перечень журналов ВАК», и 12 тезисов докладов на научных конференциях. **Автореферат полностью отражает содержание диссертации.**

Ниже приведены основные **замечания** по содержанию диссертационной работы.

- 1) В работе представлены две различные деконволюции спектра ЭПР облученного КГ – с дублетным вкладом (рис. 3.7) и со вкладом синглета (рис. 3.11); качество описания экспериментального спектра визуально сравнимо. Первая деконволюция сделана на основании вычитания экспериментальных спектров, полученных для образцов с различной дозой облучения, вторая – на основании данных W-ЭПР о наличии в спектре синглетного сигнала. Очевидно, вторая деконволюция более достоверная. По мнению оппонента, следовало провести сравнение структурных параметров, полученных на основании двух деконволюций. В противном случае, возникает вопрос об однозначной интерпретации спектра ЭПР.
- 2) В работе не указаны погрешности определения торсионных углов – основных параметров, характеризующих конформацию молекулы.
- 3) Нет информации о рассчитанных константах СТВ на  $\beta$ -протонах спиртовых групп.
- 4) Неясно, почему при облучении КГ не образуются радикалы на атомах углерода С4. Должно быть разумное объяснение, хотя бы предположительное.
- 5) Подписи к рисункам 3.4 и 3.5 перепутаны и не совсем верны.

Перечисленные замечания не снижают значимости диссертационного исследования.

Диссертационная работа отвечает всем критериям, установленным ВАК России для кандидатских диссертаций, а ее автор Гафарова Альбина Разитовна заслуживает присвоения учёной степени кандидата наук.

Содержание работы соответствует п.1 «Атомно-молекулярная структура химических частиц и веществ» и 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.

Официальный оппонент:

доктор химических наук,

Чумакова Наталья Анатольевна

13.01.2025

Контактные данные:

тел.: 7(916)7974879, e-mail: harmonic2011@yandex.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.04 – Физическая химия

Адрес места работы:

119991, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, лаборатория кинетики механохимических и свободнорадикальных процессов им. В.В. Воеводского (0154)

Тел.: 7(495)9397345; e-mail: natalia\_chumakova@chph.ras.ru

Подпись сотрудника Чумаковой Н.А. удостоверяю  
ученый секретарь ФИЦ ХФ РАН  
Михалева М.Г.



13.01.2025