

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»

д.с.-х.н., чл.-корр. РАН,  
Александр Артурович Шпедт



«16» декабря 2024 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН) на диссертационную работу Гафаровой Альбины Разитовны «Конформации солей глюконовой кислоты в условиях гамма-облучения и механохимической обработки по данным ЭПР и квантовой химии», представленную на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17. Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества

Глюконовая кислота и её соли, в частности глюконат кальция и глюконат натрия, широко применяются в фармацевтике и других областях промышленности. Недавно разработанная механоактивированная нанодисперсная аморфная форма глюконата кальция (МАКГ) демонстрирует повышенную терапевтическую эффективность, предположительно, из-за стереохимических изменений, индуцированных механоактивацией. Однако, несмотря на ранее проведённые рентгеноструктурные и микроскопические исследования, структурные особенности глюконата кальция, подвергнутого механоактивации во многом остаются неизвестными. В связи с этим, предложенная автором методика исследования с использованием метода электронного парамагнитного резонанса, квантовохимических методов, а также гамма-облучения, позволяет получить модели парамагнитных центров, характеризующие структуру МАКГ. Также проводятся сравнения спектров гамма облучённого и механоактивированного глюконата кальция. Исследование влияния ионизирующего излучения на глюконаты кальция и натрия может служить заделом для разработки и оптимизации методов радиационной стерилизации лекарственных препаратов. В работе показан

потенциал использования солей глюконовой кислоты в качестве ЭПР дозиметров. Таким образом, исследование ЭПР-спектров облучённых глюконатов кальция, натрия и механоактивированного глюконата кальция является актуальной задачей, позволяющей получить данные о структуре МАКГ и оценить возможности применения солей глюконовой кислоты в ЭПР дозиметрии.

Диссертация по структуре и содержанию отвечает требованиям ВАК к научно-квалификационным работам. Полный объём диссертации составляет 104 страницы машинописного текста, включает 46 рисунков, 9 таблиц и 94 литературных источника. Работа состоит из введения, четырёх глав, заключения, библиографии и двух приложений.

Во введении обосновывается актуальность проведённого исследования, формулируются его цели, новизна полученных результатов, их практическая значимость и положения, выносимые на защиту.

Первая глава носит обзорный характер. В ней описаны основные характеристики исследуемых объектов: глюконата кальция, глюконата натрия и механоактивированного глюконата кальция. Показаны результаты проведённых исследований механоактивированного глюконата кальция. Рассмотрены механизмы взаимодействия ионизирующего излучения с веществом, образования радикалов. Описаны современные представления о процессах, происходящих при механоактивации. Проанализированы особенности применения метода ЭПР для исследования радикалов в твёрдых углеводородах.

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

В третьей главе представлены оригинальные результаты исследования гамма облучённых глюконатов кальция и натрия с помощью спектроскопии ЭПР, а также ЯМР и ИК спектроскопии. Подробно описана предлагаемая методика исследования, с применением квантовохимических методов для анализа спектров ЭПР. Автором установлено, что при гамма-облучении глюконата кальция образуются стабильные углерод-центрированные радикалы, локализованные на атомах C2, C3, C5, а также радикал R. Выдвинуты предположения о природе радикала R. Показано что при облучении глюконата натрия образуются углерод-центрированные радикалы C2, C3, C4, C5. Определены параметры тензоров сверхтонкой структуры и g-тензоров данных радикалов. На основании полученных магнитных параметров, исходя из соотношения Мак-Конелла, рассчитаны торсионные углы между *p*-орбиталями

атомов углерода, и направлениями связей С-Н. Установлено, что найденная структура глюконатов кальция и натрия согласуется с данными, полученными методом рентгеноструктурного анализа. Показано, что форма спектров ЭПР облучённого глюконата кальция изменяется в зависимости от дозы облучения в интервале от 400 Гр до 1000 Гр. В отличие от этого, спектры ЭПР облучённого глюконата натрия дозовую зависимость не демонстрируют.

В четвёртой главе описаны результаты ЭПР исследования механоактивированного глюконата кальция высокой степени очистки. Приведены сравнения особенностей механоактивированного и облучённого образцов, а также подвергнутым как механоактивации, так и гамма-облучению. В работе показано, что часть аниона глюконовой кислоты вблизи атома кальция сохраняет свою геометрию при механохимической обработке, в то время как фрагмент аниона глюконовой кислоты С3-С5 переходит в изогнутую конформацию. На основании предположения о переходе линейной конформации в изогнутую, построена модель молекулы механоактивированного глюконата кальция. В заключении диссертации приведены результаты и основные выводы. В приложении 1 показана схема методики исследования. В приложении 2 приведены координаты атомов в молекуле с учётом предполагаемых изменений. На защиту вынесено четыре научных положения. Все выводы диссертации хорошо обоснованы и не вызывают возражений.

Достоверность результатов работы, сформулированных диссертантом, обеспечивается использованием современных подходов и методов, согласием предложенных моделей с экспериментальными результатами, сопоставимостью результатов с данными, полученными с помощью других методов и их согласием с литературными данными.

Новизна и практическая значимость полученных результатов, подтверждаются достаточным количеством публикаций в рецензируемых журналах, цитированием работ диссертанта другими исследователями и анализом связи теоретических предсказаний с экспериментальными наблюдениями. Впервые установлено, что при гамма-облучении глюконатов кальция и натрия образуются стабильные при комнатной температуре, долгоживущие углерод-центрированные радикалы, определены магниторезонансные параметры данных радикалов. Впервые рассчитаны торсионные углы между *p*-орбиталями атомов углерода, на которых локализованы неспаренные электроны и направлениями связей С-Н ближайших  $\beta$ -протонов в гамма облучённых глюконатах кальция и натрия. Впервые получены данные о структуре механоактивированного аморфного глюконата

кальция. Представленная методика исследования солей глюконовой кислоты, позволила впервые получить данные о структуре МАКГ и может быть использована для анализа аналогичных соединений. Продемонстрированная зависимость формы спектра ЭПР от дозы облучения исследуемых образцов глюконата кальция может лечь в основу создания ЭПР дозиметров.

К важнейшим результатам диссертационной работы А.Р. Гафаровой можно отнести:

- разработанную методику исследования, с использованием гамма-облучения, спектроскопии ЭПР и методов квантовой химии, которая позволила получить данные о структуре МАКГ;
- дозовую зависимость формы спектров ЭПР облучённого глюконата кальция и натрия в интервале от 400 до 1000 Гр;
- определение параметров тензоров сверхтонкой структуры и  $g$ -тензоров радикалов, локализованных на атомах С2, С3, С5 глюконата кальция и С2, С3, С4, С5 глюконата натрия;
- определение торсионных углов между  $p$ -орбиталями атомов углерода, на которых локализованы неспаренные электроны и направлениями связей С-Н ближайших  $\beta$ -протонов;
- построение модели молекулы механоактивированного глюконата кальция с учётом возможного перехода фрагмента аниона глюконовой кислоты С3-С5 из линейной конформации в изогнутую.

Каждый из этих результатов обладает научной новизной и является практически значимым. Основные положения и выводы диссертационного исследования в полной мере изложены в 4 статьях в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК, и в тезисах 12 докладов на научных конференциях, опубликованных А.Р. Гафаровой с соавторами.

Результаты и выводы диссертационной работы А.Р. Гафаровой могут быть рекомендованы к использованию многими организациями Российской Федерации: ФИЦ ХФ РАН, ФИЦ ПХФ и МХ РАН, ИОФ РАН, ФИ РАН, КФТИ РАН, Институт физики им. Л.В. Киренского СО РАН, ведущими университетами, такими как МГУ, Санкт-Петербургский государственный университет, КФУ, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет и др.

При чтении диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. В литературном обзоре при описании характеристик механоактивированного глюконата кальция автор указывает размер образующихся частиц, однако, размер исходных частиц не приведён;
2. В главе 3 автор отмечает существенную зависимость формы спектра от дозы облучения для образцов глюконата кальция, и отсутствие такой зависимости в случае глюконата натрия. Чем можно объяснить такую разницу?
3. Процессы образования и превращения радикалов, образующихся под действием излучения, часто исследуются при условиях их стабилизации, например, при пониженной температуре. Делались ли эксперименты по облучению образцов при низких температурах?
4. Распространённым методом интерпретации многокомпонентных спектров является варьирование мощности СВЧ с целью уменьшения интенсивности сигналов отдельных радикалов за счёт их насыщения, что позволяет идентифицировать спектры отдельных радикалов. Применялся ли указанный метод в работе?
5. В главе 4 автор подвергает образцы глюконата кальция механохимической обработке с последующим облучением. Проводились ли эксперименты в обратной последовательности? Какова доза облучения механоактивированного глюконата кальция?
6. В рисунках кристаллической структуры глюконата кальция (рис. 3.9), а также модели механоактивированного глюконата кальция с учётом поворота сегмента С3-С6 (рис. 4.6) автором не были обозначены основные атомы, что несколько затрудняет восприятие.

Представленные замечания не снижают общей положительной оценки и не затрагивают основных результатов диссертационной работы. Диссертационная работа соответствует пп. 1,2 паспорта специальности 1.3.17. Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества. Текст автореферата диссертации по своей структуре и полноте соответствует тексту диссертации.

Диссертационная работа Гафаровой Альбины Разитовны «Конформации солей глюконовой кислоты в условиях гамма-облучения и механохимической обработки по данным ЭПР и квантовой химии» представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, соответствующую критериям «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление Правительства РФ от 04.09.2013 г. №842 ред. от 26.01.2023 г.), а соискатель заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17. Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Доклад Гафаровой Альбины Разитовны по материалам диссертационной работы «Конформации солей глюконовой кислоты в условиях гамма-облучения и механохимической обработки по данным ЭПР и квантовой химии» был заслушан на объединённом семинаре отделов физики кристаллов и физики магнитных явлений Института физики им. Л.В. Киренского Сибирского отделения Российской академии наук - обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН и лаборатории молекулярной спектроскопии и анализа Института химии и химической технологии Сибирского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН протокол № 4 от 28.11.2024 г.

Отзыв на диссертацию Гафаровой А.Р. заслушан, обсуждён и утверждён на заседании Учёного совета Института физики им. Л.В. Киренского Сибирского отделения Российской академии наук - обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН протокол № 9 от 29.11.2024 г.

Отзыв подготовили:

Старший научный сотрудник лаборатории физики магнитных явлений Института физики им. Л.В. Киренского Сибирского отделения Российской академии наук - обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, доктор физико-математических наук (шифр специальности: 1.3.8. Физика конденсированного состояния)

12.12.2024 г.

Томилин Феликс Николаевич

Директор Института физики им. Л.В. Киренского Сибирского отделения Российской академии наук - обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, доктор физико-математических наук (шифр специальности: 01.04.07 – Физика конденсированного состояния), доцент

12.12.2024 г.

Балаев Дмитрий Александрович