

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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 ученой степени кандидата физико-математических
наук по специальности 1.3.17 «Химическая физика, горение и взрыв, физика
экстремальных состояний вещества».

Исследование пространственной организации молекул биологически активных веществ играет исключительно важную роль в различных аспектах фармацевтической деятельности, от разработки и производства лекарственных средств до контроля их качества и безопасности. При разработке новых лекарственных форм и модификации существующих необходимым этапом является установление их трехмерной структуры. Для рентгеноаморфных материалов применение классических дифракционных методов определения пространственной структуры невозможно. К таким веществам относится механоактивированная нанодисперсная форма глюконата кальция (МАКГ), характеризующаяся высокой биодоступностью и, как следствие, повышенной терапевтической эффективностью по сравнению с другими кальцийсодержащими препаратами. Структурные особенности глюконата кальция МАКГ недостаточно изучены, причины и механизмы, приводящие к эффективности данной формы глюконата кальция, носят гипотетический, предположительный характер. Анализ научной литературы свидетельствует об отсутствии работ, посвященных исследованию влияния гамма-облучения на соли глюконовой кислоты. Поэтому поставленные в диссертационной работе **цели и задачи** – установление особенностей структуры глюконатов кальция и натрия, подвергнутых радиационному и механическому воздействию с помощью радиоспектроскопических методов – имеют безусловную **актуальность, научную и практическую значимость**. Кроме того, исследование воздействия ионизирующего излучения на глюконаты кальция и натрия может послужить основой для оптимизации методов радиационной стерилизации фармацевтических препаратов.

Структура и объем диссертации. Представленная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка цитируемой литературы и двух приложений. Общий объём диссертации – 104 страницы, включая 46 рисунков и 9 таблиц. Библиографический список содержит 94 наименования.

Во *введении* автором обосновывается актуальность работы, ставится цель и задачи исследования, формулируются положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации посвящена анализу литературы по теме диссертации. Первый раздел главы посвящен описанию основных характеристик исследуемых объектов: глюконата кальция, глюконата натрия и механоактивированного глюконата кальция. Во втором разделе анализируются механизмы взаимодействия ионизирующего излучения с веществом, а также процессы образования радикалов. В третьем разделе описаны современные представления о процессах, происходящих при механоактивации. Последний раздел главы посвящен анализу особенностей применения метода ЭПР для исследования радикалов в твердотельных углеводородах.

Во *второй главе* диссертации приведены сведения об используемых методах, оборудовании и программном обеспечении. Достаточно подробно описаны используемые методики проведения экспериментов, квантово-химических расчетов и теоретического анализа экспериментальных данных.

Третья глава диссертации посвящена исследованию гамма-облученных глюконатов кальция и натрия с помощью комплекса спектроскопических методов: ЭПР, ЯМР и ИК. Подробно описана предлагаемая методика исследования с применением квантово-химических методов для анализа спектров ЭПР. Особо хочется отметить, как *новый значимый* результат – обнаружение возникновения стабильных углерод-центрированных радикалов при радиационном воздействии на глюконаты кальция и натрия. К *ценным научным* результатам также можно отнести определение параметров тензоров сверхтонкой структуры и g-тензоров найденных радикалов, оценки торсионных углов между *p*-орбиталями атомов углерода, на которых локализованы неспаренные электроны, и направлениями связей С-Н

ближайших β -протонов. В совокупности все это позволило сделать выводы об особенностях пространственного строения молекул исследуемых соединений.

Следует указать, что все полученные в этой главе результаты опираются на теоретические квантово-химические расчеты, выполненные на высоком современном уровне.

С *практической* точки зрения применения радиационной стерилизации фармацевтических препаратов представляют интерес выводы, полученные на основе анализа ^{13}C ЯМР и ИК-спектров исходного и облученного глюконата кальция, которые демонстрируют, что доза облучения 1000 Гр не приводит к деструкции молекул. Также заслуживает внимания обнаруженный факт дозовой зависимости формы спектров ЭПР облученного глюконата кальция и отсутствие таковой для облученного глюконата натрия.

В *четвертой главе* приведены результаты ЭПР-исследований и квантово-химических расчетов механоактивированного глюконата кальция. Проведено сравнение спектров механоактивированного и облученного образцов и образца, подвергнутого двойному последовательному воздействию — механоактивации и гамма-облучения. Анализ спектров выполнен в рамках единого подхода, примененного в предыдущей главе. Выдвинуты предположения о структурных изменениях в молекуле глюконата кальция после механоактивации и предложена пространственная модель молекулы механоактивированного глюконата кальция.

В *Заключении* сформулированы основные результаты и выводы.

На защиту вынесено четыре научных положения. Все положения и выводы диссертации корректны и не вызывают возражений.

Обоснованность и достоверность результатов. Основные научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, аргументированы, достоверны, непротиворечивы, и не расходятся с известными литературными данными. *Достоверность* полученных в работе *результатов* обеспечивается высоким современным уровнем экспериментальной и теоретической работы,

согласованностью предложенных моделей с экспериментальными результатами, сопоставимостью результатов с данными, полученными с помощью других методов и имеющимися литературными данными. Научные положения, выносимые на защиту, полностью отражают результаты исследования. Выводы сформулированы достаточно четко и вытекают из содержания.

Результаты работы в полном объеме отражены в ведущей научной периодике (4 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК), широко апробированы на профильных конференциях всероссийского и международного уровня (12 докладов).

Теоретическая и практическая значимость работы. Представленный автором диссертационной работы подход к исследованию молекулярной структуры сложных органических солей, позволил впервые получить данные о структуре солей глюконовой кислоты, подвергнутых радиационным и механическим воздействиям. Предложенная методика может быть использована для анализа аналогичных соединений. Продемонстрированная в работе зависимость формы спектра ЭПР от дозы облучения образцов глюконата кальция имеет потенциал использования в качестве индикаторов или меток облучения.

Автореферат полностью *соответствует материалу диссертации* и правильно передает формулировки ее главных результатов.

В качестве замечаний можно указать следующие:

1. В тексте диссертации отсутствуют дифракционные данные для изучаемых материалов, подвергнутых воздействию ионизирующего излучения. Выполнялись ли такие исследования? Структурная и дисперсная форма этих материалов непонятна. Электронно-микроскопические исследования облученных форм глюконатов кальция и натрия также могли бы внести ясность в этот вопрос. Все это могло бы более аргументированно сформулировать выводы по Главе 4.

2. В тексте диссертации указывается на ЭПР-исследования *серии* образцов, подвергнутых облучению гамма-квантами с дозами – 400, 600, 800 и 1000 Грей. Однако, приводятся и расшифровываются спектры только двух образцов,

соответствующих минимальной и максимальной дозам. Измерялись ли ЭПР-спектры образцов глюконатов, соответствующих промежуточным дозам облучения, расшифровывались ли они в рамках принятой модели? Является ли логичным, закономерным количественное соотношение компонент этих ЭПР-спектров?

3. В выводах по Главе 3 утверждается, что «Основной вклад в ЭПР спектр облученного $\text{CaGluc}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ дают радикалы, расположенные на атоме углерода С3, что обусловлено относительно *большими* торсионными напряжениями, присутствующими на этом атоме в кристаллическом состоянии $\text{CaGluc}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.» Однако, рассчитанные в данной работе и сопоставленные с исследованиями других авторов (Табл. 3.6 и 3.4), значения торсионных углов не указывают на исключительное или однозначно отличительное расположение С3-центрированных радикалов по сравнению, например, с С5-центрированными радикалами.

4. Согласно результатам и выводам Глав 3 и 4, углерод-центрированные радикалы и не определенный однозначно R-радикал глюконата кальция при воздействии ионизирующего облучения не претерпевают значительных реакций рекомбинации и оказываются стабильными при комнатной температуре. При этом *не происходит* существенных конформационных изменений молекулы. В МАКГ и R- радикал, и углеродные радикалы, также образуются. Однако, углеродные радикалы (фрагмента С3-С5) успевают рекомбинировать до «..их полного исчезновения уже в процессе обработки в планетарно-шаровой мельнице..», R-радикал остается стабильным, но это *инициирует* изменение геометрии молекулы. Почему? Хотелось бы получить комментарии такой логике суждений.

5. Имеют место опечатки (например, стр. 55, 56), неудачные выражения («..лобовое столкновение» медленных электронов на стр. 23, «результаты углов» - стр. 60), ошибки в оформлении рисунков (Рис. 3.6 и 3.7, стр. 58-59 – перепутан ЭПР-диапазон), в тексте отсутствуют ссылки на некоторые таблицы (стр. 64). Следует указать также на недостатки стиля изложения материала. На стр. 81: «..можно предположить, что ...невозможность стабилизации радикалов на атомах углерода С3-С5», «..Предположительно, при механоактивации глюконата кальция

происходит именно такой процесс..». В следующем абзаце, на стр. 83 в Выводах по Главе 4 осторожный, предположительный стиль сменяется утверждением: «..Было показано..., в то время как фрагмент аниона глюконовой кислоты C3-C5 переходит в изогнутую конформацию». Необходимо отметить для объективности, что в Заключении и в Положениях, выносимых на защиту, формулировка этого результата более корректная: предложена «модель».

6. На стр. 51 текста диссертации сравниваются полученные данные по химическим сдвигам: «отличия..незначительны и находятся в рамках погрешности эксперимента»; на стр. 53, 70 «отклонения незначительны» и т.д. Однако, нигде не приводятся значения погрешностей или какие-либо реперные значения, определяющие значимость отклонений и различий.

Сделанные замечания не снижают общую высокую оценку представленной работы. Внимательное чтение диссертации убеждает, что выводы и формулировка основных положений, выносимых на защиту, корректны и не вызывают возражений.

Исследования выполнены на современном высоком аналитическом и экспериментальном уровне. В целом, можно утверждать, что диссертация Гафаровой А.Р. является завершенным исследованием, выполнена на весьма актуальную тему, ее научная значимость не подлежит сомнению.

Автореферат полностью *соответствует* материалу *диссертации* и правильно передает формулировки главных результатов.

Объем полученных результатов, новизна, актуальность, практическая и научная значимость позволяют считать, что диссертация соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата физико-математических наук.

Считаю, что диссертационная работа **Гафаровой Альбины Разитовны «Конформации солей глюконовой кислоты в условиях гамма-облучения и механохимической обработки по данным ЭПР и квантовой химии»** соответствует критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 4.09.2013г. №842 ред. от 26.01.2023г.), а

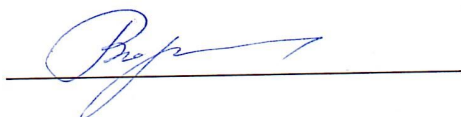
соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 - Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Официальный оппонент:

доктор физико-математических наук,
специальность 01.04.11 - Физика магнитных явлений
Воронина Елена Валентиновна
Заведующая кафедрой физики твердого тела Института физики КФУ.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
Почтовый адрес: 420008, Казань, ул. Кремлёвская, 18.
e-mail: Elena.Voronina@kpfu.ru
Тел. +7(843)2337468, +7(919)915425

10.01.2025г



Согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

Подпись Ворониной Е.В. заверяю

