

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор

ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта»,

кандидат физико-математических

наук, доцент

М. В. Демин

 2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»
(ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта»)**

по диссертации Зозули Александра Сергеевича «Спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния света и квантово-химическое моделирование систем наночастица – метотрексат» на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.4. Физическая химия, выполненной в научно-образовательном центре «Фундаментальная и прикладная фотоника. Нанопотоника» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» (далее – БФУ им. И. Канта).

Тема диссертации утверждена решением экспертного совета по химическим наукам при образовательно-научном кластере «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» БФУ им. И. Канта, протокол № 8 от 29 сентября 2025 года.

Зозуля Александр Сергеевич окончил бакалавриат Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» г. Калининград по направлению подготовки 04.03.01 «Химия» в 2019 году. Диплом об окончании бакалавриата № 103924 4333272 выдан Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» г. Калининград 03 июля 2019 года. В 2021 году с отличием окончил магистратуру Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» г. Калининград по направлению подготовки 04.04.01 «Химия». Диплом об окончании магистратуры № 103905 0078977 выдан Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» г. Калининград 03.07.2021 года. Затем окончил аспирантуру Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» г. Калининград по направлению подготовки 04.06.01 «Химические науки» в 2025 году. Диплом об окончании аспирантуры № 103924 0877782 выдан Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» г. Калининград 04.07.2025 года.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 3670 выдана Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» 16.01.2026 года.

Научный руководитель – доктор физико-математических наук, доцент Зюбин Андрей Юрьевич, старший научный сотрудник научно-образовательного центра «Фундаментальная и прикладная фотоника. Нанофотоника» БФУ им. И. Канта, представил положительный отзыв о диссертации и соискателе.

Научную экспертизу диссертация проходила на расширенном заседании экспертного совета по химическим наукам при образовательно-научном кластере

«Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» БФУ им. И. Канта с приглашением специалистов по профилю диссертации.

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение.

Заключение

Квантово-химическое моделирование представляет собой современный инструмент для интерпретации и уточнения экспериментальных данных, полученных от многокомпонентных сред, который используется для построения гипотетических моделей процессов, происходящих на поверхности наночастиц при регистрации спектров комбинационного рассеяния света (КРС) или гигантского комбинационного рассеяния света (ГКРС). На данный момент метод ГКРС активно развивается как функциональный аналитический подход, позволяющий обнаруживать отдельные соединения или их группы в различных средах. Квантово-химическое моделирование в данном контексте дает возможность уточнять полученные результаты, выделяя характерные моды колебаний для анализируемых соединений в общем сложном спектре.

Настоящая диссертационная работа направлена на экспериментально-теоретическое определение термодинамических и электронных характеристик и параметров взаимодействия лекарственного препарата “метотрексат” в комплексе с наночастицей серебра с помощью подходов квантово-химического моделирования и экспериментальных данных ГКРС. В работе рассматриваются возможные пути, механизмы и модели адсорбции молекулы на поверхности серебряной наночастицы, их место в картине спектра КРС, выполнено соотнесение теоретических результатов с экспериментальными данными. Выполнен детальный анализ зависимостей характеристик системы от размера кластера серебра, рассматриваемого в качестве модели поверхности наночастицы. В работе выполнено исследование метотрексата в комплексах с треугольными наночастицами серебра, ввиду наличия нескольких плазмонных мод, что обеспечивает реализацию настраиваемого плазмонного резонанса.

Научная новизна

Научная новизна исследования заключается в получении новых экспериментальных и теоретических фундаментальных результатов о физико-химических свойствах комплексов, при осуществлении внутрикомплексного взаимодействия метотрексата и кластера серебра. Предложены, на основе выполненных квантово-химических расчетов колебательных полос спектров КРС, термодинамических и электронных характеристик, теоретические модели связывания метотрексата с кластером серебра для оценки возможности усиления сигнала КРС по химическому механизму, при реализации ГКРС. Установлены, на основе анализа теоретических и экспериментальных спектров ГКРС, пути взаимодействия МТХ с поверхностью наночастицы через атомы азота птеридинового фрагмента метотрексата, атомы кислорода карбоксильных групп и атомы азота аминогрупп МТХ.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные теоретические и экспериментальные результаты представляют собой новые подходы к прояснению взаимодействия в моделях “металл-молекула”. Теоретически обоснована возможность выделения характерных колебательных мод для количественного определения клинически значимых концентраций лекарственного препарата «метотрексат» в сыворотке. Прояснены термодинамические и электронные характеристики взаимодействия метотрексата с поверхностью наночастицы, что открывает перспективы для улучшения методики обнаружения данного соединения в сыворотке. Получены результаты квантово-химического моделирования, проясняющие путь усиления сигнала КРС по химическому механизму в регистрируемых сигналах ГКРС. Практическая значимость работы обуславливается выработкой подходов для создания отечественных оптических сенсоров на базе плазмонного эффекта для определения метотрексата в сыворотке крови пациентов, проходящих лечение от ревматоидного артрита.

О востребованности результатов свидетельствуют публикации в рецензируемых научных журналах российских и зарубежных издательств. Работы, изложенные в диссертации, осуществлялись при поддержке следующих проектов: проект по созданию центров математического превосходства НОМЦ «Северо-Западный центр математических исследований имени Софьи Ковалевской» (2021-2024 гг.), проект государственного задания БФУ им. И. Канта № FZWM-2024-0010 «Новые фотосенсибилизаторы для биомедицины на основе апконверсионных наночастиц редкоземельных элементов» (Государственное задание Министерства образования и науки Российской Федерации.) и грант 25-22-00668 «Разработка нового метода предупреждения токсических реакций при терапии метотрексатом на основе спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния света» (2026-2027 гг.).

Методология и методы исследования

В соответствующем разделе детально описан метод синтеза AgNPs и AgNT, используемые подходы для оценки физико-химических свойств наночастиц. Проводилась регистрация спектров поглощения на спектрофотометре, регистрация спектров КРС и ГКРС с использованием КРС спектрометра. Для анализа морфологии и размера наночастиц использовались сканирующая электронная микроскопия и спектроскопия динамического рассеяния света. Оценка стабильности коллоидного раствора наночастиц осуществлялась методом электрофоретического рассеяния света. Детально описан процесс построения моделей «МТХ-кластер серебра», приводится методология выполнения квантово-химических расчётов термодинамических и энергетических характеристик моделей их спектров КРС с использованием программного обеспечения Gaussian 16 и GaussView 6.1. Применялись методы функциональной плотности (DFT) и методы функциональной плотности в зависимости от времени (TD-DFT) с использованием гибридного функционала B3LYP и CAM-B3LYP с базисным набором 6-311g ++ (2d,2p) для молекулы метотрексата и Landl2Dz для кластера металла соответственно. Также для визуализации и оценки взаимодействия между

метотрексатом и кластером в моделях использовались программы Multiwfn 3.8 и VMD 2.0.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Результаты экспериментально-теоретических исследований, определяющих колебательные моды ГКРС, отвечающие за связывание молекул метотрексата с серебром через карбоксильные группы.
2. Результаты квантово-химических расчетов, подтверждающие энергетически выгодные положения молекулы метотрексата при ее взаимодействии с кластером серебра через атомы кислорода с образованием координационной связи.
3. Установленные количественные характеристики термодинамических и электронных параметров моделей «МТХ-кластер серебра», подтверждающие вклад химического механизма усиления в формирование спектра ГКРС молекул МТХ адсорбированных на AgNT.
4. Теоретические модели комплексов метотрексата с серебром: «МТХ-NH₂-Ag₄ (-2)», «МТХ-N-Ag₄ (-2)», «МТХ-Ph-Ag₄ (-2)» «МТХ-COO-Ag₄» и «МТХ-COO-Ag₄ (-2)», а также соответствующие им наборы количественных термодинамических и электронных параметров, позволяющие уточнять характеристики экспериментальных спектров ГКРС.

Личное участие

Автор диссертационной работы самостоятельно выполнял синтез наночастиц, производил съёмку спектров поглощения и дзета-потенциала. Самостоятельно осуществлялась разработка методики нанесения наночастиц на поверхность кварца. Квантово-химическое моделирование выполнялось самостоятельно. Автор участвовал в съёмке спектров ГКРС, которая осуществлялась совместно с техником НОЦ «Фундаментальная и прикладная фотоника. Нанопотоника»,

магистром направления «Физика» Евтифеевым Д.О. и младшим научным сотрудником НОЦ «Фундаментальная и прикладная фотоника. Нанофотоника» Демишкевич Е.А. Морфологические исследования НЧ выполнены совместно с научным сотрудником Международного научно-исследовательского центра «Когерентная рентгеновская оптика для установок MegaScience» Лятуном И.И. Автор работы участвовал в выдвижении и проверке гипотез исследования, обсуждении целей и задач диссертации, а также готовил материал к публикации и публиковал результаты диссертации.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

По результатам исследований в рамках темы диссертации опубликованы 10 исследовательских работ, из них 3 - статьи в изданиях, входящих в международные базы данных Web of Science/Scopus, Белый список, 7 - работ опубликовано в сборниках трудов международных и всероссийских научных конференций. Зарегистрирован один патент РФ на изобретение по теме диссертации.

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на международных научно-технических конференциях и симпозиумах: международная конференция «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (Москва 2022), конференция молодых ученых «ХИМБИОSEASONS 2023» (Калининград, 2023), Международный молодёжный научный форум «ЛОМОНОСОВ-2025», (Москва, 2025), всероссийский симпозиум «XXXVII Симпозиум «Современная химическая физика» (Туапсе, 2025), международный симпозиум по биофотонике «XIX Symposium on Optics & Biophotonics» (Саратов, 2025), всероссийская конференция по комбинационному рассеянию света 8-й Сибирский семинар по комбинационному рассеянию света (Красноярск, 2025), международный симпозиум по биофотонике Photonics Asia» (Пекин, Китай, 2023, 2024).

Внедрение в практику

Полученные результаты легли в основу разработки фундаментальных основ приборов для целей терапевтического лекарственного мониторинга, а также прогнозирования рисков назначаемой терапии. Такие решения сейчас разрабатываются научной группой на базе БФУ им. И. Канта в настоящее время.

Полнота отражения результатов диссертационного исследования в публикациях автора

Основные результаты, полученные в диссертации в полной мере и достаточном количестве опубликованы в рецензируемых российских и международных изданиях по профилю научной специальности соискателя 1.4.4. Физическая химия (отрасль науки – химические).

Список публикаций автора по теме диссертации

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК и индексируемых международными базами научного цитирования Scopus/Web of Science:

1. **Zozulya, A.** Zyubin, E. Demishkevich, I. Samusev «Experimental and DFT approaches to the physico-chemical properties of methotrexate silver clusters» // RCS New Journal Chemistry – 2026.
2. **Zozulya A.**, Zyubin A., Samusev I. A review for DFT in chemical mechanism of SERS studies //Royal Society Open Science. – 2025. – Т. 12. – №. 6. – С. 242000.
3. Demishkevich E., Stefanova S., Zyubin A., Rafalskiy V., **Zozulya A.**, Evtifeev D., Kundalevich A., Tatarinova A., Anoshin A., Lyatun I., Samusev I. SERS-based methodology for nanomolar methotrexate concentration detection for clinics //Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2025. – Т. 331. – С. 125801

Патенты и свидетельства о государственной регистрации программ ЭВМ

1. Патент на изобретение РФ № RU 2 829 593 C1. Зюбин А. Ю., Зозуля А.С., Рафальский В.В., Докторова С.А., Демишкевич Е.А., Евтифеев Д.О. Планарный наноструктурированный сенсор на основе поверхностного плазмонного резонанса для определения метотрексата в плазме крови человека // Патент России № 2829593. 2024. Бюл. № 31. 2024

Ценность научных работ соискателя

Ценность научных работ соискателя состоит в том, что полученные новые знания позволяют определять термодинамические и электронные параметры химического механизма усиления ГКРС и пути его реализации в комплексах «МТХ-кластер серебра». Это открывает перспективы управления эффектом в задачах создания оптических сенсоров для оценки тяжести побочных эффектов при терапии метотрексатом для пациентов ревматологического, дерматологического, онкологического профиля.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.4.4. Физическая химия (отрасль науки – химические) по направлению исследований п.1 «Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик», п.1.4 «Медицинская физика», п.11 «Получение методами квантовой химии и компьютерного моделирования данных об электронной структуре, поверхностях потенциальной и свободной энергии, реакционной способности и динамике превращений химических соединений, находящихся в различном окружении, в том числе в кластерах, клатратах, твердых и жидкокристаллических матрицах, в полостях конденсированных среды и белковом окружении».

Диссертационная работа свободная от прав третьих лиц и неправомерных заимствований.

Общая оценка диссертации. Диссертация Зозули Александра Сергеевича «Спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния света и квантово-химическое моделирование систем наночастица – метотрексат» направлена на экспериментально-теоретическое определение энергетических характеристик и параметров взаимодействия молекулы “метотрексат” в комплексе с наночастицей серебра с помощью подходов квантово-химического моделирования и экспериментальных данных ГКРС. В работе оцениваются возможные пути, закономерности и модели адсорбции молекулы на поверхность серебряной наночастицы, их место в картине спектра КРС. В работе проведен детальный анализ зависимости характеристик системы от размера кластера серебра, рассматриваемого в качестве модели поверхности наночастицы.

Автором убедительно обоснованы цель и задачи исследования, которые четко сформулированы и решены в процессе работы.

Для реализации поставленных задач автор использовал современные методы исследования. Обоснованность и достоверность результатов обеспечена использованием в работе современных инструментов анализа: спектрофотометрия, измерение дзета-потенциала, спектроскопия комбинационного рассеяния света, сканирующая электронная спектроскопия, а также квантово-химическое моделирование в программе Gaussian 16W. Содержание диссертации соответствует цели исследования и имеют существенное практическое значение. Работа обладает высокой степенью актуальности, новизны и отличными перспективами внедрения.

Диссертационная работа выполнена на высоком уровне с применением современных методов теоретического и экспериментального исследования. Положения и основные результаты диссертационной работы полностью отражены в опубликованных статьях и материалах научных конференций. Диссертация удовлетворяет требованиям пп. 9–11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 24.09.2013 № 842.

Диссертация рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Заключение принято на расширенном заседании экспертного совета по химическим наукам при образовательно-научном кластере «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)».

Присутствовало на заседании 7 человек, из них докторов наук – 2 человека, кандидатов наук – 5 человек.

Результаты голосования: «за» – 7 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет.
(протокол № 11 от «20» января 2026 г.)

Председатель экспертного совета по химическим наукам ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)»,
доцент Высшей школы живых систем,
кандидат химических наук, доцент



О.В. Мазова

