

УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора Санкт-Петербургского
государственного технологического
института (технического
университета), д.т.н., доцент

Шевченко А.П. Шевчик

«08» сентября 2026 г.

М.П.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический
университет)»

на диссертационную работу Зозули Александра Сергеевича
«Спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния света и квантово-химическое
моделирование систем наночастица – метотрексат»,
представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности
1.4.4 – Физическая химия

Диссертационная работа Александра Сергеевича Зозули посвящена *актуальной* междисциплинарной проблеме – установлению молекулярных механизмов химического усиления сигнала в спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния света (ГКРС) на примере терапевтически значимого соединения метотрексата. Работа имеет выраженную *фундаментальную и прикладную* направленность: результаты могут быть использованы для создания оптических сенсоров для терапевтического лекарственного мониторинга, что особенно важно ввиду узкого терапевтического диапазона метотрексата и высокой вариабельности его фармакокинетики.

В работе *впервые* предложен комплексный экспериментально-теоретический подход к идентификации путей адсорбции метотрексата на поверхность серебряных наночастиц. С использованием подходов на базе метода функционала плотности (DFT) автором диссертации:

- построены и проанализированы модели комплексов «метотрексат – кластер серебра» с различными центрами связывания;
- количественно оценены термодинамические параметры адсорбции, энергетические щели ВЗМО-НСМО, индексы реакционной способности, поляризуемость;
- впервые для данной системы применен комплекс методов QTAIM, NCI, IRI, ELF и LOL для характеристики природы взаимодействия;

- установлено, что доминирующим центром адсорбции являются карбоксильные группы, что подтверждено совпадением теоретической и экспериментальной полосы на 1589 см^{-1} ;
- показана зависимость спектральных и электронных характеристик от размера кластера серебра, что представляет интерес для моделирования реальных наночастиц.

Практическая значимость работы заключается в обосновании новых методических подходов для создания и совершенствования отечественных оптических сенсоров на базе плазмонного эффекта для определения метотрексата в сыворотке крови пациентов, проходящих лечение от ревматоидного артрита. Значимость подтверждена патентом РФ и публикациями в высокорейтинговых журналах.

В первой главе проведён систематический анализ отечественной и зарубежной литературы по методам DFT, TD-DFT, спектроскопии ГКРС и химическому механизму усиления; выполнена классификация существующих подходов к моделированию взаимодействия «молекула – кластер металла»; выявлены наиболее информативные критерии оценки химического вклада (энергия адсорбции, ВЗМО-НСМО, QTAIM, NCI, ELF, LOL и др.); обоснован выбор функционалов (B3LYP, CAM-B3LYP) и базисов (6-311G++(2d,2p), Lanl2Dz) для решения поставленных задач; В главе выделены нерешённые проблемы, в частности, влияние размера кластера и состава металла на результаты моделирования, что легло в основу экспериментальной и теоретической части работы.

Во второй главе приведены результаты, отражающие методологию синтеза серебряных наносфер (AgNPs) и нанотреугольников (AgNT) с контролем условий (температура, концентрация, порядок добавления реагентов). Приведены результаты по регистрации спектров поглощения на спектрофотометре Shimadzu UV-2600. Проведены измерения дзета-потенциала и гидродинамического радиуса методом динамического рассеяния света (Photocor Compact-Z). Разработана и реализована методика нанесения наночастиц на кварцевую подложку для регистрации ГКРС-спектров (включая центрифугирование и ресуспендирование). Приведена методология DFT-расчётов, построения моделей, оптимизация геометрии структур. Произведен расчёт теоретических спектров КРС, а также расчет термодинамических и электронных параметров в Gaussian 16 и GaussView 6.1. Приведена методология выполнения анализа критических точек (QTAIM), NCI, IRI, ELF, LOL с использованием программ Multiwfn 3.8 и VMD 2.0.

В Главе 3 приведены результаты экспериментальных исследований морфологических и оптических свойств наноструктур и их комплексов с метотрексатом. Приведены результаты по интерпретации СЭМ-изображений, подтверждающих сферическую и треугольную форму наночастиц. Выполнен анализ спектров поглощения и выявлены характеристические максимумы (AgNPs – 397 нм; AgNT – 340, 410, 520 нм; MTX – 255, 305, 368 нм). Зарегистрировано красное смещение (с 368→372 нм для MTX и 520→524 нм для AgNT) при смешивании MTX с коллоидом AgNT, что подтвердило адсорбцию. Выполнена регистрация

ГКРС-спектров метотрексата на планарных подложках с AgNPs и AgNT. Проведён расчёт коэффициента усиления (EF) по формуле (4) и установлено, что для AgNT EF достигает $1,8 \cdot 10^4$ на частоте 1589 см^{-1} . Идентифицированы характеристические частоты MTX: 1589, 1503, 1339, 1261, 1210, 1171, 960, 680, 598, 552 см^{-1} .

В Главе 4 приведены результаты экспериментально-теоретической оценки параметров взаимодействия метотрексата в комплексе с кластером серебра. В рамках полученных результатов построены 4 модели адсорбции MTX на Ag_4 (через NH_2 , N птеридина, COO , фенильное кольцо) как в вакууме, так и в водном растворе (с учётом SMD-модели). Выполнены расчёты МЕР (молекулярного электростатического потенциала) для каждой модели, выявлены нуклеофильные и электрофильные центры. Рассчитаны теоретические спектры КРС с использованием формулы (3) с масштабирующим коэффициентом 0,961. Проведено сравнение теоретических спектров с экспериментальными спектрами ГКРС, выполнен детальный анализ колебательных мод (отнесение полос к конкретным типам колебаний: валентные, деформационные, ножничные, маятниковые и т.д.). Установлено, что модель «MTX- COO-Ag_4 » лучше всего согласуется с экспериментом (полоса 1589 см^{-1} , отвечающая колебаниям бензольного кольца при адсорбции через карбоксильные группы). В главе дополнительно рассмотрена модель «MTX- $\text{COO-Ag}_4(-2)$ » и модель с тремя/четырьмя кластерами Ag_4 («MTX- $3x(\text{Ag}_4)$ » и «MTX- $4x(\text{Ag}_4)$ »), проанализировано влияние множественных центров связывания на спектр КРС.

В Главе 5 отражены результаты теоретической оценки термодинамических и электронных характеристик метотрексата в комплексе с кластером серебра. В рамках выполненных работ рассчитаны энергии адсорбции, изменения энтальпии и энтропии для всех моделей, установлено, что наиболее термодинамически выгодной является модель «MTX- COO-Ag_4 » ($\Delta E_{\text{адс}} = -320 \text{ кДж/моль}$). Выполнены QTAIM-расчёты: найдены критические точки (3,–1) для связей Ag–O, Ag–N, Ag–H, определены значения $\rho(r)$, $\nabla^2\rho(r)$, $H(r)$, $G(r)$, $V(r)$, $|V/G|$ (табл. 5), сделаны выводы о частично-ковалентной природе связей. Выполнен анализ ELF, LOL, NCI, IRI (рис. 34–43) с визуализацией областей локализации электронов, нековалентных взаимодействий (синий цвет – притяжение, зелёный – Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия, красный – отталкивание). Рассчитаны энергии ВЗМО и НСМО, построены диаграммы ГМО (рис. 44–46), выполнен анализ индексов реакционной способности (IP, EA, η , σ , χ , μ , ω – табл. 7). Методом TD-DFT установлены длины волн возбуждения, при которых возможен перенос заряда с кластера Ag_4 на молекулу MTX (448 нм, 565 нм), и показано, что при $\lambda=532 \text{ нм}$ перенос по механизму ВЗМО→НСМО не реализуется.

В Главе 6 приведены результаты оценки влияния размера кластера серебра на физико-химические характеристики системы в комплексе с метотрексатом. В рамках выполненных работ построены и оптимизированы модели «MTX- COO-Ag_n » и «MTX- $\text{COO-Ag}_n(-2)$ » для $n = 4, 8, 12, 16$ (рис. 47–52). Выполнен анализ длин связей Ag–O и Ag–N, выявлены изменения

ориентации молекулы и числа участвующих в адсорбции атомов кислорода. Рассчитаны теоретические спектры КРС для всех 8 моделей, выявлено увеличение интенсивности в области $400\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ с ростом размера кластера (рис. 58–60). Вычислены энергии адсорбции, ΔH , ΔS для всех систем, построены зависимости (рис. 61–62), показана нелинейность изменения $\Delta E_{\text{адс}}$ и отсутствие корреляции с размером кластера. Установлена линейная зависимость поляризуемости от числа атомов Ag (рис. 63), а также экспоненциальная связь между поляризуемостью и сечением рассеяния (рис. 64). Выполнен анализ ГМО для кластеров Ag_8 , Ag_{12} , Ag_{16} , установлено, что ВЗМО и НСМО локализуются на кластере, а переходы на молекулу МТХ имеют вероятность $< 10\%$ (табл. 12, рис. 69–77), что объясняет слабый химический вклад для крупных кластеров.

Несмотря на высокий научный уровень работы, считаем необходимым высказать следующие замечания и рекомендации:

1. В разделе 2.9 и литературном обзоре автор ссылается на широкое использование функционала B3LYP и CAM-B3LYP. Однако не приведено сравнительного тестирования других функционалов (например, PBE0, M06-2X, ω B97XD) для данной системы. Отсутствие такого анализа снижает доказательность утверждения о "достаточной точности" выбранного метода, особенно при расчете энергий адсорбции и спектров КРС в возбуждённых состояниях.
2. В работе выполнено моделирование поверхности наночастицы, путём расчетов кластеров Ag_4 , Ag_8 , Ag_{12} и Ag_{16} . Однако в реальных экспериментах использовались наночастицы с размером 33 нм, содержащие тысячи атомов. Автор признаёт это ограничение (раздел 1.6), но не обсуждает, в какой степени малые кластеры адекватно воспроизводят электронную структуру реальной поверхности, особенно для расчета эффектов переноса заряда в ГКРС. Следовало бы привести оценку погрешности, связанной с размером кластера.
3. В выводах и тексте диссертации не всегда чётко разделены вклады: (а) изменение поляризуемости при адсорбции, (б) резонансное усиление за счёт совпадения длины волны возбуждения с электронным переходом, (в) перенос заряда. В разделе 5.7 показано, что для модели «МТХ-СОО- $\text{Ag}_4(-2)$ » переход с ВЗМО на НСМО при $\lambda=532\text{ нм}$ не реализуется, а перенос заряда возможен лишь при $\lambda=448\text{ нм}$. Это ставит вопрос: насколько химический механизм вносит вклад в усиление именно при экспериментальной длине волны 532 нм? Этот вопрос требует объяснения.
4. В главе 4 приведены нормированные спектры, но отсутствует количественная оценка степени совпадения (например, коэффициент корреляции или среднеквадратичное отклонение между теоретическими и экспериментальными частотами). Это затрудняет объективную оценку, какая из моделей действительно лучше описывает эксперимент, особенно для модели «МТХ-N- $\text{Ag}_4(-2)$ », которая также даёт полосу в районе 1589 см^{-1} при учёте длины волны возбуждения.

5. Эксперименты проводились при $pH \approx 10,5$, где метотрексат депротонирован. В расчётах для моделей с зарядом -2 это учтено, но не обсуждается влияние ионной силы раствора, возможной конкуренции с ионами Na^+ , а также влияние цитратного буфера или PVP, присутствующих в коллоиде. Эти факторы могут влиять на ориентацию молекулы и энергию адсорбции, но в работе они не рассматриваются.

6. В главе 3 приведены значения дзета-потенциала и размера частиц, однако не указано, сколько независимых измерений выполнено, каковы стандартные отклонения и доверительные интервалы для ключевых параметров (например, коэффициента усиления EF). Это снижает воспроизводимость результатов.

7. Стилистические недочёты:

- В тексте встречаются фрагменты с нарушенной кодировкой (например, на страницах 8–11), что затрудняет чтение.

- Некоторые ссылки в списке литературы оформлены неединообразно (отсутствуют инициалы, номера томов).

- На рисунках 31–32 не подписаны оси и не указаны единицы измерения интенсивности.

Указанные замечания носят в основном дискуссионный и рекомендательный характер и не снижают общей высокой оценки работы. Диссертация А.С. Зозули представляет собой завершённое научное исследование, выполненное на современном высоком научном уровне. Автором получены новые фундаментальные данные о природе химического механизма усиления ГКРС в системе «метотрексат – серебро», что имеет значение для физической химии поверхностных явлений и для разработки сенсорных технологий.

Заключение

Диссертационная работа Зозули Александра Сергеевича на тему «Спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния света и квантово-химическое моделирование систем наночастица – метотрексат» представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, в котором решены актуальные научные задачи, имеющие существенное теоретическое и практическое значение. Результаты диссертации рекомендуются к использованию в учреждениях реального сектора экономики для создания приборов экспресс-диагностики метотрексата в сыворотке человека при терапии. Содержание диссертации, автореферат и опубликованные труды полностью раскрывают и отражают результаты исследования.

Таким образом, можно заключить, что представленная диссертация содержит всю необходимую совокупность оригинальных научных результатов, обобщений и выводов, удовлетворяет всем требованиям пп. 9–11, 13–14 действующего «Положения о присуждении

учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в текущей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, соответствует паспорту специальности, по которой она представлена к защите, а её автор, Зозуля Александр Сергеевич, заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. — физическая химия.

Отзыв на диссертацию и автореферат Зозули А.С. составлен профессором кафедры физической химии Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета), доктором химических наук (02.00.04 – Физическая химия) Чарыковым Николаем Александровичем.

Отзыв рассмотрен и одобрен на заседании кафедры физической химии Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) Протокол N 9 от 08.09.2026

Заведующий кафедрой физической химии
Санкт-Петербургского государственного
технологического института (технического
университета), к.х.н. по специальности
02.00.04 – Физическая химия, доцент



Изотова Светлана Георгиевна

Профессор кафедры физической химии
Санкт-Петербургского государственного
технологического института (технического
университета), д.х.н. по специальности
02.00.04 – Физическая химия, профессор



Чарыков Николай Александрович

Полное наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»

Почтовый адрес: 190013, г. Санкт-Петербург, проспект Московский, дом 24-26/49, литер А

Телефон: +7 812 494-92-03

e-mail: office@spbti.ru

сайт: www.spbti.ru

Подпись *Изотова Светлана Георгиевна*
Чарыков Николай Александрович
Начальник отдела кадров *И.В.*

