

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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

Диссертационная работа Зозули А.С. посвящена экспериментально-теоретическому определению термодинамических, электронных характеристик и параметров взаимодействия молекулы метотрексата (МТХ) в ассоциате с наночастицами серебра с помощью квантово-химического моделирования и спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния света (ГКРС). Установление химического механизма усиления сигнала ГКРС и путей его реализации, а также выявление закономерностей этого механизма определяют **актуальность** работы.

Целью диссертационной работы является выявление закономерностей и путей реализации химического механизма усиления ГКРС и оценка их вклада в результирующий спектр ГКРС системы «МТХ-наночастица» на основе квантово-химических расчётов и экспериментальных данных.

Диссертационная работа представлена на 150 страницах, состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, результатов (главы 2-6), выводов и списка литературы, включающего 129 источников, преимущественно иностранных.

Во **введении** обоснована актуальность темы исследования, сформулированы основные цели и задачи, методы исследования, описаны научная новизна и практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, указано количество публикаций и приведены сведения об апробации работы.

В **первой** главе представлен литературный обзор, посвященный использованию в исследованиях метода ГКРС и квантово-химических расчётов на основе методов DFT и TD-DFT для выявления факторов

химического механизма усиления сигнала в спектрах ГКРС. Определены ключевые параметры для проведения квантово-химических расчётов и выделены характеристики для оценки вклада химического механизма усиления в спектрах ГКРС.

Во **второй главе** приведена информация об используемых реактивах, описаны методы синтеза наночастиц, а также подходы для оценки физико-химических свойств наночастиц. Также приведена методология выполнения квантово-химических расчётов методом DFT. Произведен расчёт теоретических спектров КРС, а также расчёт 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 **третьей главе** приведены результаты экспериментальных исследований морфологических и оптических свойств наноструктур и их ассоциатов с метотрексатом. Представлены результаты по интерпретации изображений, полученных с помощью СЭМ, подтверждающие сферическую и треугольную форму наночастиц. Выполнен анализ спектров оптического поглощения и выявлены характеристические максимумы в спектре. Зарегистрирован батохромный сдвиг при смешивании МТХ с коллоидом AgNT, что подтвердило адсорбцию метотрексата на поверхности серебра. Выполнена регистрация ГКРС-спектров метотрексата на планарных подложках с AgNPs и AgNT. Проведён расчёт коэффициента усиления (EF).

В **четвертой главе** представлены результаты экспериментально-теоретической оценки параметров взаимодействия метотрексата в ассоциате с кластером серебра. Выполнен расчёт молекулярного электростатического потенциала для выявления нуклеофильных и электрофильных центров. На основе анализа были построены 4 модели, демонстрирующие возможные пути адсорбции МТХ на Ag₄. Проведены расчёты теоретических спектров КРС и их последующее сравнение с экспериментальными спектрами ГКРС. Выполнен детальный анализ колебательных мод. Было установлено, что

наиболее потенциальной моделью взаимодействия МТХ с поверхностью наночастицы является теоретическая модель «МТХ-СОО- Ag_4 ». В главе также дополнительно рассмотрены модель «МТХ-СОО- Ag_4 (-2)» и модель с тремя/четырьмя кластерами Ag_4 («МТХ-3х(Ag_4)» и «МТХ-4х(Ag_4)») для анализа влияния множественных центров связывания на спектр КРС.

В пятой главе приведены результаты теоретической оценки термодинамических и электронных характеристик метотрексата в ассоциате с кластером серебра. Рассчитаны энергии адсорбции, изменения энтальпии и энтропии, а также значения поляризуемости моделей. Установлена нековалентная природа связи между молекулой метотрексата и кластером серебра на основе анализа QTAIM, ELF, LOL, NCI, IRI. Рассчитаны энергии граничащих молекулярных орбиталей (ГМО). Методом TD-DFT определена длина волны возбуждения, при которой возможен перенос заряда с кластера Ag_4 на молекулу МТХ (448 нм). Выполнен анализ индексов реакционной способности.

В шестой главе представлены результаты оценки влияния размера кластера серебра на физико-химические характеристики системы в ассоциате с метотрексатом. В рамках работы рассматривались модели «МТХ-СОО- Ag_n » и «МТХ-СОО- Ag_n (-2)», где $n = 4, 8, 12, 16$. Анализ теоретических спектров КРС для всех 8 моделей выявил увеличение их интенсивности в области 400–1000 см^{-1} с ростом размера кластера. Анализ энергии адсорбции, ΔH , ΔS выявил отсутствие выраженных зависимостей изменения термодинамических параметров от размера кластера. Отмечен факт линейного роста поляризуемости у всех моделей с увеличением размера кластера серебра. Также была установлена экспоненциальная зависимость интенсивности спектра КРС от значения поляризуемости. Кроме того, выявлено, что размер кластера серебра влияет на конформацию молекулы метотрексата. По результатам сравнения ГМО установлено, что для моделей с восемью, двенадцатью и шестнадцатью атомами серебра ВЗМО и НСМО

локализуются на кластере серебра, что не позволяет осуществить перенос заряда между ГМО.

Выводы в сжатой форме отражают основное содержание диссертационной работы и полностью соответствуют поставленным целям задачам.

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что получены новые экспериментальные и теоретические результаты о физико-химических свойствах ассоциатов из молекул метотрексата и серебряных кластеров варьируемого размера, рассчитаны количественные термодинамические и электронные характеристики взаимодействия между частицами в ассоциате. На основе выполненных квантово-химических расчетов колебательных полос спектров КРС, а также термодинамических и электронных характеристик молекул, в работе предложены теоретические модели связывания метотрексата с кластером серебра для оценки возможности усиления сигнала КРС по химическому механизму в ходе реализации ГКРС. На основе анализа теоретических и экспериментальных спектров ГКРС, установлены пути взаимодействия МТХ с поверхностью наночастицы через атомы азота птеридинового фрагмента метотрексата, атомы кислорода карбоксильных групп и атомы азота аминогрупп МТХ.

Практическая значимость заключается в выделении характерных колебательных мод для количественного определения клинически значимых концентраций лекарственного препарата «Метотрексат» в сыворотке, а также в разработке подхода для создания отечественных оптических сенсоров на базе плазмонного эффекта для определения метотрексата в сыворотке крови пациентов, проходящих лечение от ревматоидного артрита.

По результатам исследований в рамках темы диссертации опубликованы 10 научно-исследовательских работ, из них 3 - статьи в изданиях, входящих в международные базы данных Web of Science/Scopus, и 7 работ, опубликованных в сборниках трудов международных и

всероссийских научных конференций. Зарегистрирован один патент РФ на изобретение по теме диссертации.

При ознакомлении с диссертацией возник ряд замечаний и вопросов:

1. В работе неоднократно указывается, что моделируемые системы из наночастиц серебра и молекул метотрексата представляют собой «комплексы». В то же время, комплексное соединение состоит из центрального иона, который координирует вокруг себя лиганды за счет образования донорно-акцепторных (координационных) связей. В работе же подчеркивается нековалентный характер связывания наночастиц серебра с метотрексатом, что противоречит определению полученного соединения как комплекса. Более правильно было бы называть рассматриваемые в работе системы как ассоциаты наночастиц с молекулами низкомолекулярного соединения.

2. Хотя в работе указано, что выбор используемых базисных наборов для атомов металлов и элементов 2-го и 3-го периодов основан на данных литературы, хотелось бы увидеть более подробное обоснование выбора базисного набора с таким большим количеством диффузионных и поляризационных функций, поскольку наличие таких функций не всегда приводит к улучшению точности расчетных данных.

3. При описании колебательных спектров используется термин ««дышащие» колебания», что является калькой с английского термина *breathing modes*. В то же время в русскоязычной литературе для описания такого вида колебаний часто используют термин «пульсационные колебания». Возможно, более правильно использовать более общеупотребительную терминологию.

4. В тексте работы встречаются опечатки, лишние знаки препинания, повторяющиеся слова и стилистические ошибки.

Указанные замечания не снижают значимости и достоверности полученных результатов.

Таким образом, рецензируемая работа **«Спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния света и квантово-химическое моделирование систем наночастица – метотрексат»** по актуальности темы, поставленным задачам, уровню их решения, научной новизне и практической значимости, а также личному вкладу авторов полностью соответствует всем требованиям пунктов 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а ее автор, Зозуля Александр Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 - Физическая химия (Химические науки).

Я, Пожаров Михаил Владимирович, согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных, необходимых для работы диссертационного совета 24.2.392.03.

Официальный оппонент:

Пожаров Михаил Владимирович

кандидат химических наук

доцент кафедры общей и неорганической химии

Института химии СГУ

«28» сентября 2026г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»
410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. I
Тел.: +79173011376; +79873382719
e-mail: pozharovmv@gmail.com

