

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Антона Валерьевича Лобанова
«МОЛЕКУЛЯРНАЯ АГРЕГАЦИЯ И ФОТОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
ТЕТРАПИРРОЛОВ В МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ СИСТЕМАХ»,
представленную на соискание ученой степени доктора химических наук
по специальности 02.00.04 – физическая химия

Актуальность темы

В настоящее время изучение физико- и фотохимических свойств, а также функциональной роли тетрапирролов (фталоцианины, порфирины, хлорины) и их металлокомплексов с целью применения в разнообразных областях человеческой деятельности стало важным направлением фундаментальных междисциплинарных исследований. Природные и синтетические тетрапирролы и их металлокомплексы, отличающиеся разнообразием биологических функций и широким спектром практического использования, находят применение не только в промышленности, но и в медицинской практике. Цитотоксичность и бактерицидное действие соединений тетрапирролов обусловлены их активностью в генерации активных форм кислорода, что может приводить к окислительным деструктивным процессам, вызывающим гибель клеток. Фотохимические свойства, каталитическая и биологическая активность гидрофобных тетрапирролов и их металлокомплексов в значительной степени зависят от присущей этим соединениям склонности к агрегации, которую можно регулировать, используя принципы супрамолекулярной химии и методы нанотехнологий, изменяя состав и параметры среды, создавая многокомпонентные наносистемы на основе макромолекул, мицелл, наночастиц. В этой связи диссертационная работа, посвященная главным образом установлению взаимосвязи агрегационного поведения с фотохимическими свойствами тетрапиррольных соединений в многокомпонентных системах и развитию на этой основе методов управления фотохимическими характеристиками тетрапирролов, а также направленного конструирования фотохимически активных материалов с практически полезными свойствами, является весьма актуальной.

Новизна и научная значимость результатов и выводов

Научная новизна исследования заключается в разработке нового научного направления в физической химии тетрапиррольных соединений, связанного с решением

проблемы регулирования фотохимических свойств тетрапирролов и их металлокомплексов путем создания многокомпонентных супрамолекулярных систем.

К наиболее значимым можно отнести следующие результаты, полученные в работе.

Выполненные квантово-химические расчеты позволили впервые выявить особенности строения и фотофизических свойств d^0 - и d^{10} -металлокомплексов тетрапирролов, показать, что агрегация, вызванная межмолекулярными взаимодействиями, затрагивающими лиганды, должна существенно влиять на фотофизические свойства металлокомплексов.

На большом экспериментальном материале показано, что в составе супрамолекулярных ансамблей и пленок тетрапиррольные соединения могут быть стабилизированы как в мономолекулярной, так и в агрегированных формах. Определены фотохимические свойства супрамолекулярных систем на основе тетрапирролов и их металлокомплексов с белками (БСА), мицеллами ионных (ДСН, АОТ, БЦТА) и неионных (Тритон-Х-100) поверхностно-активных веществ (ПАВ), гидрофильными полимерами (ПВП, ПЭГ), а также пленок тетрапирролов с полиметилметакрилатом, поли-п-ксилиленом и систем на основе микро- или наноразмерных кремнеземов, модифицированного монтмориллонита. В результате проделанной работы найдены условия формирования мономолекулярной формы, агрегатов Н- и J-типов. Найдено, что агрегационное поведение определяется структурой тетрапиррола, координационными свойствами иона металла, природой солубилизирующего агента. Например, образование агрегатов J-типа установлено в кислой среде предмицеллярной системы ДСН и карбоксилированного тетрафенилпорфирина (ТФП). В мицеллярных системах катионных и анионных ПАВ тетрапирролы находятся преимущественно в Н-агрегированной форме, а в смешанных мицеллах неионных ПАВ и полимеров с тетрапирролами удается стабилизировать как мономолекулярные формы этих соединений, так и их агрегаты. Определены фотофизические свойства исследованных систем (время жизни синглетных состояний, энергии электронных переходов для мономолекулярных форм и агрегатов) в зависимости от состава металлокомплекса и типа агрегации.

По результатам расчетов и экспериментальных данных по фотофизическим характеристикам и фотохимическим свойствам наиболее перспективные супрамолекулярные комплексы тетрапирролов выбраны для дальнейших медико-биологических исследований. Один из них - супрамолекулярный комплекс фталоцианината алюминия на основе наночастиц кремнезема $n\text{SiO}_2$, являющийся первым

примером биодоступного фотоактивного агрегата тетрапиррола. При изучении природы возбуждённых состояний агрегатов фталоцианината алюминия на наночастицах кремнезема методом наносекундного лазерного фотолиза впервые зарегистрировано триплетное состояние (характеризующееся поглощением в области 400-800 нм и временем жизни 0.36 мс) иммобилизованных J-агрегатов фталоцианината алюминия, поглощающих при 740 нм с флуоресценцией в районе 750 нм.

В системах, содержащих магниевые комплексы хлорина и гистидин, обнаружен эффект координационного взаимодействия, приводящий к понижению энергии электронного перехода S_0-T_1 до значений менее 1 эВ, что дезактивирует канал генерации синглетного кислорода.

При установлении закономерностей образования активных форм кислорода в условиях фотосенсибилизации тетрапирролами и их молекулярными агрегатами, выяснении механизма взаимодействия 1O_2 с комплексами тетрапирролов, а также закономерностей накопления продуктов превращения 1O_2 в водных растворах и суспензиях, найдено, что в случае магниевых комплексов тетрапирролов определяющим фактором в дезактивации образующегося синглетного кислорода является природа центрального металла, структурные особенности макроцикла практически не влияют на образование синглетного кислорода в одной и той же реакционной системе.

Показано, что хлорофилл проявляет фотокаталитическую и фотосенсибилизирующую активность в процессе восстановления O_2 до H_2O_2 , при этом агрегационное состояние контролирует набор высокореакционных частиц – интермедиатов фотохимических процессов, с участием которых идет этот процесс. В случае мономерной формы хлорофилла образование H_2O_2 происходит с участием 1O_2 , $\bullet OH$, $O_2^{\bullet -}$. Агрегаты хлорофилла не фотосенсибилизируют образование 1O_2 , однако проявляют активность в передаче электрона на кислород, что также приводит к накоплению H_2O_2 .

Изучение кинетики реакции фотокаталитического разложения H_2O_2 в присутствии молекулярного и агрегированного хлорофилла, металлокомплексов тетрафенилпорфирина и фталоцианина, адсорбированных на силикагеле, позволило выявить и объяснить особенности каталитического поведения этих систем. При агрегации иммобилизованного на поверхности силикагеля хлорофилла его фотоактивность падает, в то время как комплексы тетрафенилпорфирина и фталоцианина с d^0 - и d^{10} -элементами, адсорбированные в форме H-агрегатов, являются эффективными фотокатализаторами распада пероксида водорода. Их фотокаталитическая активность находится в линейной

корреляции с фотовольтаическим эффектом. Комплексы тетрафенилпорфирина с магнием и цинком, хлорофилл и комплексы фталоцианина с индием, цинком и алюминием проявляют наибольшую активность в разложении H_2O_2 и представляют интерес для разработки фотокаталитических систем на их основе, в частности, для использования в фотодинамической терапии патологий.

Значимость полученных результатов для практики

Коротко о полученных и опубликованных результатах прикладных исследований в области агрегации и фотохимических свойств тетрапирролов в многокомпонентных системах можно сказать следующее. Показана возможность использования полимерных пленок, содержащих двухпалубные фталоцианинаты лютеция или иттербия, способных к специфичному взаимодействию с био- и нанообъектами, что приводит к изменению электронного спектра поглощения металлокомплексов и может быть положено в основу создания сенсорных устройств для количественного определения таких объектов. Найдено, что смешанные системы на основе водорастворимых полимеров, таких как ПВП, ПЭГ, и фталоцианинатов железа и марганца обладают бактериостатической и бактерицидной активностью в отношении представителей энтеробактерий, что делает такие системы перспективными для создания препаратов медицинского назначения. Установлено, что наноразмерные супрамолекулярные комплексы фталоцианинов на основе поли-N-винилпирролидона и нанокремнезема перспективны для разработки средств для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии патологий.

Однако практическая значимость работы значительно шире и не исчерпывается перечисленными выше результатами, хотя и они впечатляют. К несомненным достоинствам работы А.В. Лобанова следует отнести заявленную в ее целях и действительно прослеженную во всех главах диссертации взаимосвязь агрегационного поведения с фотохимическими свойствами тетрапиррольных соединений с указанием возможностей использования полученных разнообразных типов фотоактивных систем. Разработанные диссертантом принципы структурной организации систем на основе тетрапиррольных соединений и их систематизации будут иметь огромное значение для дальнейшего конструирования и внедрения в практику материалов биомедицинского назначения с заданными свойствами.

Степень обоснованности и достоверность результатов

Научные положения, составляющие новизну работы, результаты и выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы большим массивом экспериментальных данных, полученных различными физико-химическими методами (электронная, флуоресцентная, ЭПР-спектроскопия, квантово-химические расчеты, спектроскопия кругового дихроизма, динамическое рассеяние света, атомно-силовая микроскопия, сканирующая микроскопия Кельвина (исследование распределения потенциала поверхности), наносекундный лазерный фотолиз, оптическая микроскопия, дифференциальная сканирующей калориметрия и термогравиметрия). Огромный объем экспериментального материала, его взаимная согласованность и высокий научный уровень, продемонстрированный в ходе комплексного изучения многокомпонентных супрамолекулярных систем на основе тетрапирролов, надежная обработка общепринятыми статистическими методами позволяют заключить, что полученные А.В. Лобановым результаты являются достоверными.

Достоверность и обоснованность результатов, а также высокий профессионализм диссертант продемонстрировал при отборе систем с определенными фотохимическими свойствами для дальнейших прикладных исследований, результаты которых доказали перспективность использования выбранных фотохимических систем в области бионанотехнологий.

Положения, составляющие научную новизну диссертационной работы, хорошо апробированы, представлены на многих (свыше 35-ти) международных и всероссийских конференциях и симпозиумах, таких как XX и XXI Международные конференции по физической и координационной химии порфиринов и их аналогов (Иваново, 2009, Одесса, Украина, 2011), 19-м Международным симпозиумом по фотохимии и фотофизике координационных соединений (Страсбург, Франция, 2011), XIX и XX Менделеевские съезды по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011, Екатеринбург, 2016), XXV Международная конференция по металлоорганической химии (Лиссабон, Португалия, 2012), и IV-VI Международные конференции по физической химии краун-соединений, порфиринов и фталоцианинов (Туапсе, 2012, 2014, 2016) и др.

Оценка изложения материала, публикаций и автореферата

Диссертационная работа А.В. Лобанова представляет собой законченное научное исследование. Диссертация построена традиционным способом, состоит из введения, списка сокращений, 7-ми глав, из которых глава 1 – Литературный обзор «Агрегационное

поведение, координационные и спектральные свойства тетрапирролов», глава 2 – Объекты и методы исследования, глава 3 – Агрегация, спектральные и фотохимические свойства фталоцианинов в многокомпонентных системах, глава 4 – Эффекты агрегации хлоринов и порфиринов. Координационные и фотохимические свойства хлоринов в многокомпонентных системах, глава 5 – Образование АФК при фотосенсибилизации и фотокатализе тетрапирролами, глава 6 – Распад пероксида водорода при катализе и фотокатализе тетрапирролами, глава 7 – Прикладные аспекты химии и фотохимии супрамолекулярных комплексов и агрегатов тетрапирролов, а также содержит заключение (основные результаты и выводы) и список литературы. Работа включает 256 страниц, содержит 145 рисунков и 31 таблицу. Список цитируемой литературы состоит из 300 наименований.

Основные результаты диссертационной работы изложены в 41 статье, среди которых 31 статья в журналах, рекомендованных ВАК РФ, включённых международных системы цитирования, 10 статей в главах коллективных монографий (Россия, США). Материалы диссертации также широко представлены в многочисленных тезисах докладов, которые обсуждались на российских и международных конференциях.

Диссертация изложена четко и лаконично, хорошо оформлена и практически лишена методических и стилистических недостатков. Материал диссертации полностью отражен в публикациях, автореферат информационно насыщен и дает полное представление о диссертационной работе. Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно с уверенностью сказать, что цель работы, сформулированная во введении, автором достигнута. Представленные в работе научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Несмотря на явные достоинства и полученные значимые результаты, по работе могут быть сделаны некоторые замечания и высказаны пожелания.

1. Диссертация еще больше выиграла бы, если бы автор в разделах «Практическая значимость» и «Основные результаты и выводы» не только в общем виде выделил типы фотоактивных систем, отличающихся по строению, фотохимическим свойствам и рекомендованным сферам применения, но и указал бы конкретные примеры таких систем, полученных в работе.

2. Учитывая то, что концентрации тетрапирролов в водно-органических и мицеллярных системах лежат в интервале 10^{-5} - 10^{-7} М (раздел 3.2, рис. 3.8, стр.82, 88) для

установления типа агрегатов целесообразно было бы дополнительно исследовать концентрационные зависимости размера частиц методом динамического рассеяния света. Сейчас уже доказано, что растворы многих веществ в аналогичном интервале концентраций представляют собой дисперсные системы, в которых образуются супрамолекулярные домены размером в сотни нм, содержащие молекулы растворенного вещества и растворителя в упорядоченно ориентированном состоянии. Подобные исследования могут быть очень полезными при интерпретации образования агрегатов различных типов.

3. В настоящее время нет единого мнения о строении предмицеллярных агрегатов, которые могут представлять собой супрамолекулярные домены, как показано для систем на основе ДСН. В таком случае, в образование ионных ассоциатов ТФП/ДСН вносят существенный вклад не димеры, а домены ДСН размером в сотни нанометров, для которых как раз характерно укрупнение во времени (раздел 4.4, стр.150).

4. В разделе 4.4. (стр. 149) остается нераскрытой фраза «рассмотрены протолитические равновесия ТПФ...», так как обычно в таком контексте говорится об определении констант кислотно-основных равновесий. В данном разделе обсуждается только влияние кислой среды ($\text{pH} \approx 0.5$) и различных мицеллярных и предмицеллярных сред на образование амфифильной дипротонированной формы порфиринов, способной к агрегации J-типа, а константы кислотно-основных равновесий не определялись.

5. Автор часто пользуется «научным сленгом», на страницах диссертации встречаются слова сурфактант (стр. 61 и др.), солюбилизатор (стр. 109 и др.), дисперсия (стр. 182), которые следовало бы избегать.

Перечисленные замечания носят только рекомендательный характер и не снижают высокую научную значимость и новизну работы.

Заключение по диссертационной работе

В целом, считаю, что диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, содержащую новое решение актуальной научной задачи, имеющую высокую научную значимость и перспективу практической реализации, в которой развивается новое научное направление в физической химии тетрапиррольных соединений – управление фотохимическими свойствами тетрапирролов на надмолекулярном уровне, что важно для направленного поиска и разработки новых средств для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии патологий, бактерицидных средств, чувствительных элементов биосенсоров.

Диссертационная работа А.В. Лобанова удовлетворяет критериальным требованиям, установленным пунктами 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335 «О внесении изменений в положение с присуждении ученых степеней», а ее автор безусловно заслуживает присвоения искомой ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия.

Ирина Сергеевна Рыжкина
доктор химических наук, доцент,
ведущий научный сотрудник
научной группы академика А.И. Коновалова
Институт органической и физической химии
им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»

420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д.8, литера А

Тел. (843) 273-93-65

ryzhkina@iopc.ru

15 декабря 2017 года

