

## ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию Титовой Татьяны Юрьевны «Экспериментальное и теоретическое исследование свойств флуоресцентных зондов», представленную на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.05 – оптика**

В связи с расширением использования в медицинских и биологических исследованиях люминесцентных зондов, задача выявления связей между химической структурой флуоресцентных органических молекул и их флуоресцентными характеристиками становится все более актуальной. Особенно важным является чувствительность этих зондов к молекулярному окружению, позволяющая исследовать локальные клеточные процессы, связанные в первую очередь со специфическими свойствами клеточных мембран. С помощью флуоресцентных зондов исследуют механизмы возникновения и развития патологических процессов, действие на организм биологически активных веществ и различных лекарственных препаратов. Таким образом, актуальность диссертационной работы очевидна.

Целью работы Т.Ю. Титовой являлось исследование спектрально-люминесцентных свойств органических молекул с учетом структурной нежесткости и влиянием межмолекулярных взаимодействий.

Задачи работы сформулированы достаточно четко. Они включают (1) исследование спектров поглощения и флуоресценции рассматриваемых молекул в гомогенных растворителях и бинарных смесях, проведение анализа межмолекулярных взаимодействий и учет вклада общих эффектов растворителя и водородной связи; (2) проведение квантово-химических расчетов для получения волновых функций, энергий молекулярных орбиталей и электронных состояний, распределения электронной плотности, определения протоноакцепторных центров взаимодействия; (3) оценку констант скорости фото процессов, теоретических квантовых выходов флуоресценции выбранных соединений.

Соискателем был применен комплексный подход для исследования спектрально-люминесцентных свойств флуоресцентных зондов, который, судя по всему, является оптимальным. Использовался квантово-химический метод ЧПДП (частичное пренебрежение дифференциальным перекрытием)

и пакет программ, воспроизведённый на основе этого метода, а также нестационарная теория функционала плотности (Time-Dependent density functional theory, TDDFT) (пакет программ GAMESS US). Объективным критерием оценки адекватности расчетов применительно к электронной структуре являлись данные, полученные методами электронной спектроскопии. Этим критерием и пользовалась Татьяна Юрьевна, причем расчетные данные сопоставлялись с экспериментальными характеристиками спектров поглощения и флуоресценции исследуемых зондов, регистрируемых на современных установках. Таким образом, в работе Титовой Т.Ю. реализован комплексный экспериментально-теоретический подход при исследовании свойств флуоресцентных зондов.

Кроме того, в работе предложен подход к использованию флуоресцентных зондов для определения параметров кислотности, основности и полярности растворителей. Продемонстрировано влияние нежесткости структур молекулярных зондов на их спектральные характеристики. Возможность оценки равновесной геометрии и возможных поворотов фрагментов в основном электронном состоянии молекул лаурдана и продана позволяет использовать их, например, как исходные структуры в более сложных квантово-химических расчетах или при изучении физико-химических характеристик структур с их участием (агрегатов, комплексов с растворителем и др.).

Полученные спектрально-люминесцентные характеристики органических соединений в растворах расширяют возможности выбора молекулярных структур с заданными физико-химическими свойствами. Примененная в работе модель учета эффектов растворителя является полезным инструментом решения широкого круга медико-биологических и физико-химических проблем, связанных с возможностью образования водородной связи.

Использованный подход определения геометрии структур с локальными и глобальными минимумами, а также квантового выхода флуоресценции могут быть полезны специалистам, в область научных интересов которых входит исследование спектрально-люминесцентных свойств флуоресцентных зондов.

Достоверность теоретических результатов, полученных квантово-химическим пакетом программ GAMESS US, обосновывается тем, что он

является стандартным теоретическим инструментом для оптимизации геометрии и учета влияния растворителя на спектрально-люминесцентные характеристики многоатомных органических молекул. Для пакета квантово-химических программ на основе полуэмпирического метода достоверность полученных результатов по теоретическому определению квантового выхода флуоресценции продана и лаурдана обосновывается тем, что методики оценки констант скорости фотофизических процессов проверены в ходе многолетних фотофизических исследований различных классов органических соединений.

Автором впервые при исследовании спектрально-люминесцентных свойств лаурдана и продана была учтена структурная нежесткость молекул и связанная с ней возможность вращения фрагментов зондов относительно друг друга. Несомненным преимуществом данной работы является количественная оценка констант скоростей всех фотофизических процессов для каждой полученной геометрической структуры молекул. Теоретические и экспериментальные результаты исследования спектрально-люминесцентных свойств продана и лаурдана, полученные в работах Татьяны Юрьевны, позволили сделать вывод, что эти соединения удовлетворяют всем требованиям (особенностям), предъявляемым в настоящее время к флуоресцентным зондам.

В рецензируемой работе удалось поставить точку в вопросе о существовании O-TICT и N-TICT конформаций молекул лаурдана и продана в основном и флуоресцентном состояниях. Данный вопрос дискутировался в научной литературе с 1989 г. (J. Phys.Chem). Исследование Титовой Т.Ю. однозначно установило отсутствие этих конформаций.

Структура диссертации является классической для теоретических исследований. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка литературы и приложения. Кроме того, диссертация включает обширный список литературы из 196 наименований.

Во введении обсуждается актуальность работы, выбранные объекты и методы исследования. Сформулированы цель и задачи исследования, защищаемые положения, достоверность и новизна полученных результатов, научная и практическая новизна работы. Отмечен личный вклад автора, описана апробация полученных результатов, связь с плановыми работами, а также структура диссертации.

Первая глава является обзорной. В ней представлена информация о молекулах флуоресцентных зондов. Обосновывается выбор изучаемых молекул (продана и лаурдана), описывается их применение в современных исследованиях. Представлены теоретический и экспериментальный подходы к исследованию спектрально-люминесцентных свойств флуоресцентных зондов, применяемые квантово-химические пакеты программ с обоснованием их выбора, а также установки для регистрации спектров поглощения и флуоресценции с их техническими характеристиками.

Вторая глава посвящена непосредственно исследованию электронных структур и переходов в спектрах поглощения и флуоресценции молекул продана и лаурдана в неполярном растворителе гексане с использованием экспериментальных и квантово-химических подходов. Приводятся результаты расчетов для различных структур продана и лаурдана методами ЧПДП и TDDFT, а также результаты исследования фотофизических процессов характерных для этих молекул. Оценены центры взаимодействия с протонодонорным растворителем на основе распределения электронной плотности и метода МЭСП. Приводятся результаты теоретических расчетов различных структур молекулы лаурдана, связанных с отклонением связей в углеводородной цепочке. По результатам главы сделаны два основных вывода о том, что (1) спектры флуоресценции продана и лаурдана в гексане вследствие «нежесткой» структуры молекул формируются как наложение спектров плоской и неплоской (с поворотом диметиламино-группы) конформаций и (2) в структуре молекулы лаурдана в основном и флуоресцентном состояниях отсутствуют O-TICT и N-TICT конформации.

В третьей главе рассматриваются спектральные свойства лаурдана и продана в растворителях различной химической природы. В главе приведены спектры флуоресценции в различных растворителях и результаты квантово-химических расчетов в рамках поляризационного континуума методом TDDFT/B3LYP. Оценен вклад общих и специфических эффектов растворителя в смещение полос флуоресценции. Сделан вывод о том, что в смещение полосы флуоресценции лаурдана и продана 65% вклада вносят общие эффекты растворителя, а остальные 35% – водородные связи как специфические эффекты растворителя

В заключении сформулированы основные результаты работы.

В целом, диссертация Титовой Т.Ю. представляет собой цельное, завершённое и актуальное исследование, выполненное на высоком квалификационном уровне. Выводы диссертации убедительно обоснованы согласием результатов расчета для всех исследуемых форм с экспериментальными данными, с данными других авторов. Результаты диссертационной работы соответствуют критериям «научная новизна» и «практическая значимость».

Основные результаты диссертации изложены в 28 публикациях, в том числе 5 статьях в научных журналах, которые включены в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций. Материалы исследования достаточно хорошо опробованы на различных Международных и Всероссийских научных конференциях по тематике диссертации.

Вместе с тем, по диссертации Титовой Т.Ю. можно сделать следующие замечания:

1. Название диссертационной работы слишком широкое, достойное докторской диссертации или даже направления исследования целой научной группы. Хотя, следует отметить, что цель и задачи достаточно четко конкретизируют область диссертационных исследований.
2. Т.к. спектры флуоресценции продана и лаурдана являются комбинацией спектров их различных конформаций, не является ли полезным и необходимым выявление спектральных характеристик каждого из этих эмиттеров?

Имеются и менее значимые замечания по оформлению работы:

3. На рис.32 приведена экспериментальная кривая без экспериментальных точек.
4. Имеются недочеты в стилистике выражений, например, «структурное строение», «исследование мономолекулярных свойств», «В методе Хартри–Фока Попытки были проведены шаги к избавлению..., стр.30) и др. Для удобства чтения не хватает отдельно вынесенных расшифровок аббревиатур. Есть несоответствия в обозначениях и их расшифровке, например, на стр.29 в уравнении (18) нет « $\alpha$  и  $\beta$ ».

Тем не менее, отмеченные недостатки не снижают общей положительной оценки работы. Диссертация хорошо структурирована, результаты изложены логично и доступно.

Автореферат полностью и корректно отражает содержание диссертации.

Таким образом, актуальность темы диссертационной работы, научная ценность и практическая значимость полученных результатов позволяют сделать вывод, что диссертационная работа «Экспериментальное и теоретическое исследование свойств флуоресцентных зондов», представленная на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.05 – Оптика и автореферат диссертации соответствуют всем требованиям действующего положения о порядке присуждения учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, а соискатель Титова Татьяна Юрьевна заслуживает присвоения искомой учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.05 – Оптика.

Ведущий научный сотрудник  
лаборатории фотобиологии  
Института биофизики СО РАН  
доктор физико-математических наук,  
профессор

Кудряшева Надежда Степановна

Телефон: 8(391)243-15-79

Email: [ibp@ibp.ru](mailto:ibp@ibp.ru)

Адрес: 660036, Россия, г. Красноярск, Академгородок, 50, стр. 50

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биофизики Сибирского отделения Российской академии наук

Подпись Кудряшевой Н.С. удостоверяю.

Ученый секретарь  
Института биофизики СО РАН,  
к.б.н.



02.12.2014

Е.С. Задерев