

ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу **Максимчука Павла Олеговича**

«Механізми редокс-активності нанокристалів ортованадатів рідкісноземельних елементів $REVO_4:Eu^{3+}$ ($RE = Gd, Y, La$)»,

подану на здобуття наукового ступеня доктора фізико-математичних наук за спеціальністю 01.04.10 – фізика напівпровідників і діелектриків.

Дисертаційна робота Максимчука Павла Олеговича присвячена розв'язанню наукової проблеми щодо встановлення механізмів редокс-активності нанокристалів ортованадатів рідкісноземельних елементів $REVO_4:Eu^{3+}$ ($RE = Gd, Y, La$) за допомогою методів оптичної спектроскопії та визначення способів керування редокс-властивостями базуючись на встановлених механізмах. **Актуальність вибраної теми не викликає сумнівів**, оскільки контроль концентрації активних форм кисню у позаклітинних і внутрішньоклітинних середовищах є дуже важливим завданням. Ці молекули відповідають за регуляцію клітинного метаболізму як посередник великої кількості фізіологічних процесів, таких як клітинна диференціація, проліферація, імунна відповідь, передача сигналів всередині клітини тощо. В той же самий час надлишок активних форм кисню може спричинити мутації, розвиток різних патологій та навіть загибель клітин. У зв'язку з цим редокс-активність наноматеріалів, тобто здатність впливати на концентрацію активних форм кисню на клітинному рівні, є об'єктом пильного вивчення і може бути покладена в основу створення принципово нових лікарських засобів, що будуть мати специфічну біологічну дію, яку важко досягнути в умовах традиційної фармації.

Одним із найбільш перспективних матеріалів з багатофункціональними властивостями для біомедичних застосувань є діелектричні нанокристали ортованадатів рідкісноземельних елементів. Сучасні методи синтезу дозволяють виготовляти нанокристали ортованадатів у різних формах і розмірах, отримуючи при цьому стабільні водні колоїдні розчини, що має величезне значення для їх біомедичного використання. При допуванні нанокристалів рідкісноземельними

елементами, вони набувають яскравої люмінесценції, що відкриває можливість їхнього застосування як люмінесцентних міток та агентів для діагностики. Також люмінесцентні властивості нанокристалів ортованадатів рідкісноземельних елементів дозволяють розглядати їх як компоненти редокс-активних комплексів для методів лікування інфекційних захворювань та злоякісних пухлин, наприклад фотодинамічної терапії. Ну і найголовніше, нанокристали ортованадатів проявляють яскраво виражену редокс-активність у численних біологічних експериментах, однак механізм редокс-активності цих нанокристалів є досі не розкритим. Всі перераховані вище факти підтверджують однозначну актуальність наукової проблеми встановлення механізмів редокс-активності нанокристалів ортованадатів рідкісноземельних елементів, якій і була присвячена дисертаційна робота.

В дисертаційній роботі перед автором стояло декілька важливих задач, без розв'язання яких робота не була б повною та закінченою. Перш за все, в роботі досить чітко висвітлене питання про фізичну природу антиоксидантної дії нанокристалів ортованадатів рідкісноземельних елементів, чому був присвячений перший розділ дисертаційної роботи. Було встановлено, що яскраво виражені антиоксидантні властивості обумовлені реакціями з редокс-циклінгом іонів ванадію (V^{4+}/V^{5+} та V^{3+}/V^{4+}) на поверхні нанокристалів. Ця задача є однією з найважливіших, тому що розуміння детальних фізичних механізмів відкриває можливості створення ще більш ефективних редокс-матеріалів, та розробки способів керування окисно-відновною активністю наноматеріалів. Крім цього, встановлення механізмів антиоксидантної дії дозволило з'ясувати вплив УФ-опромінення та взаємодії з перекисом водню на люмінесцентні властивості нанокристалів ортованадатів рідкісноземельних елементів, чому був присвячений другий розділ дисертаційної роботи.

Задача встановлення механізмів прооксидантної дії нанокристалів ортованадатів рідкісноземельних елементів – це друга глобальна задача, що поставлена й успішно розв'язана в даній роботі. Її висвітленню присвячений третій розділ дисертації. Актуальність цієї задачі обумовлена перспективою використання наноматеріалів у задачах протипухлинної та антибактеріальної терапії. В роботі було показано, що нанокристали проявляють яскраво виражені прооксидантні властивості як під дією

безпосереднього ультрафіолетового опромінення, так і у так званому «темновому» режимі після попереднього опромінення УФ, а також встановлено механізми такої редокс-поведінки ортованадатних наноматеріалів. Показана у роботі здатність ортованадатів рідкісноземельних елементів генерувати гідроксил- та супероксид-радикали після попереднього опромінення ультрафіолетом робить цей матеріал перспективним для використання у задачах терапії злоякісних новоутворень. Така здатність нанокристалів генерувати АФК в «темновому режимі», тобто без постійного опромінення високоенергетичними квантами, може стати підґрунтям навіть для створення нової стратегії радіотерапії новоутворень.

Не менш важливою є третя глобальна задача, що стосується розробки способів керування редокс-активністю нанокристалів ортованадатів рідкісноземельних елементів. Вона розглянута у четвертому розділі дисертаційної роботи. Механізми анти- та прооксидантної дії нанокристалів ортованадатів рідкісноземельних елементів, які було встановлено автором у перших трьох розділах дисертаційної роботи, дозволили сформулювати цілу низку підходів до керування редокс-властивостями наноматеріалів, а саме, керування ефективністю генерації активних форм кисню, динамікою генерації активних форм кисню, та навіть змінювати тип редокс-активності з антиоксидантної на прооксидантну і навпаки. В роботі детально викладено й обґрунтовано можливість всіх цих способів керування редокс-властивостями та розібрано фізичні механізми, які дозволяють покращувати ефективність окисно-відновної дії нанокристалів ортованадатів рідкісноземельних елементів.

Остання важлива задача, яка була поставлена та успішно вирішена в рамках дисертаційної роботи – можливість використання нанокристалів ортованадатів рідкісноземельних елементів в якості складової редокс-активного комплексу з безвипромінювальним перенесенням енергії електронного збудження. Цьому присвячений п'ятий розділ роботи. Діелектричний нанокристал ортованадату, завдяки особливостям власної електронної будови, у такому комплексі виконує роль перетворювача енергії електронного збудження, поглинаючи світло та передаючи енергію збудження органічним молекулам фотосенсибілізатора, які в свою чергу

генерують активні форми кисню. Такі редокс-активні комплекси здатні суттєво розширити можливості використання підходу фотодинамічної терапії, як за рахунок більш ефективної передачі енергії молекулам фотосенсибілізатора, так і додаткової прооксидантної дії самих нанокристалів. Крім цього, використання нанокристалів в якості наноплатформи у таких комплексах може вирішити проблему спрямованої доставки молекул фотосенсибілізатора в пухлину.

Обґрунтованість та достовірність результатів дисертаційної роботи не викликає жодного сумніву, адже автором було використано цілий спектр сучасних методів досліджень, серед яких люмінесцентна спектроскопія, спектроскопія оптичного поглинання, лазерна люмінесцентна спектроскопія з часовим розділенням (корельований у часі підрахунок окремих фотонів), рентгенівська фотоелектронна спектроскопія, просвічуюча електронна мікроскопія (ПЕМ), рентгеноструктурний аналіз та інші. **Наукові положення і висновки, сформульовані у роботі, повністю викладені у наукових публікаціях**, зарахованих за темою дисертації. Отримані у роботі результати неодноразово обговорювались на вітчизняних та закордонних фахових конференціях, їх було повністю опубліковано у провідних наукових журналах, зокрема, 14 статей було опубліковано у виданнях, що належать до першого (Q1) та другого (Q2) квіртилів відповідно до класифікації SCImago Journal & Country Rank. Дисертація Максимчука П. О. оформлена для наукової доповіді за сукупністю статей, тобто розділами дисертації є сукупність публікацій здобувача за науковою тематикою роботи.

Наукова новизна дисертаційної роботи на мій погляд полягає у наступному:

1. Було встановлено, що нанокристали ортованадатів рідкісноземельних елементів каталізують розклад перекису водню за механізмом, що включає редокс-циклінг іонів ванадію на поверхні нанокристалу. Цей процес супроводжується зниженням інтенсивності люмінесценції іонів європію, що пов'язано зі зменшенням ефективності міграції енергії по групам VO_4^{3-} та безпосереднім гасінням люмінесценції гідроксильними групами, які утворюються в результаті розкладу перекису водню на поверхні частинок.

2. Було встановлено, що редокс-властивості нанокристалів ортованадатів рідкісноземельних елементів залежать від типу опромінення. Під дією УФ-випромінювання нанокристали проявляють прооксидантну активність, тоді як під дією рентгенівського випромінювання або за відсутності опромінення спостерігається антиоксидантний ефект.
3. Процес генерації гідроксил-радикалів нанокристалами $(\text{Gd}, \text{Y})\text{VO}_4:\text{Eu}^{3+}$ під дією УФ-випромінювання є складним і багатоступеневим. Він характеризується нелінійною залежністю від часу опромінення та обумовлений конкуренцією двох механізмів: утворення та нейтралізації радикалів.
4. Було встановлено, що нанокристали $(\text{Gd}, \text{Y})\text{VO}_4:\text{Eu}^{3+}$ здатні генерувати активні форми кисню навіть у відсутності зовнішнього опромінення після попередньої активації ультрафіолетовим світлом. Механізм цього явища полягає у взаємодії носіїв заряду, захоплених під час УФ-опромінення, з молекулами кисню та води на поверхні нанокристалів, що призводить до подальшого утворення супероксид- та гідроксил-радикалів.
5. Було продемонстровано можливість керування процесом «темної» генерації активних форм кисню в нанокристалах $(\text{Gd}, \text{Y})\text{VO}_4:\text{Eu}^{3+}$ шляхом зміни їхнього складу (допування іонами зі змінною валентністю) та додаткового опромінення рентгенівськими квантами, що відкриває перспективи для створення матеріалів з заданими властивостями для різних біомедичних застосувань.
6. Було встановлено, що комплекси «нанокристал $\text{GdVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ – фотосенсибілізатор метиленовий блакитний» здатні генерувати активні форми кисню як у водних розчинах, так і в пористих мікроконтейнерах карбонату кальцію. Механізм генерації полягає в ефективному безвипромінювальному переносі енергії електронного збудження від нанокристалів до молекул метиленового блакитного.

Практичне значення результатів дисертаційної роботи пов'язане з тим, що встановлені у роботі механізми редокс-активності нанокристалів дають змогу позиціонувати їх як ефективний поліфункціональний матеріал з АФК-регулюючими властивостями та інтенсивною люмінесценцією для біомедичного застосування.

Показані способи керування редокс-активністю дозволяють розробляти на основі нанокристалів ортованадатів унікальні анти- або прооксиданти біомедичного призначення в якості більш ефективних аналогів вже існуючих органічних матеріалів. Показана у роботі «темнова» генерація активних форм кисню нанокристалами, як я вже зазначав вище, може стати підґрунтям для створення взагалі нової стратегії радіотерапії новоутворень.

В якості **дискусійних питань та зауважень** до дисертації можна відмітити наступне:

1. У підрозділі 2.1 дисертаційної роботи було встановлено, що під дією УФ опромінення відбувається зниження інтенсивності випромінювання Eu^{3+} викликане фотовідновленням іонів Eu^{3+} до Eu^{2+} . Оскільки іони ванадію також є іонами зі змінною валентністю, та при УФ опроміненні також можуть захоплювати електрони, то виникає питання: «Чи спостерігалось у експерименті фотовідновлення іонів ванадію?»
2. У підрозділі 3.1 роботи було показано, що під дією рентгенівського опромінення не спостерігається прооксидантна дія НК, а відбувається навпаки нейтралізація АФК, що формуються у розчині під дією рентгену. Чому має місце саме такий ефект, оскільки поглинання рентгенівських квантів повинно приводити до розділення зарядів (збудження електронів до зони провідності та утворення дірок у валентній зоні) і ці носії заряду у випадку міграції до поверхні можуть взаємодіяти з киснем та водою призводячи до генерації АФК?
3. У підрозділі 3.3 дисертаційної роботи продемонстровано, що для нанокристалів $(\text{Gd}, \text{Y})\text{VO}_4:\text{Eu}^{3+}$ характерна «темнова» генерація АФК після попереднього опромінення УФ та встановлено механізм цього ефекту. Що можна сказати про концентрації гідроксил-радикалів, які утворюються за рахунок темної генерації, та як вони співвідносяться з фізіологічними концентраціями гідроксил-радикалів у клітині?
4. У розділі 4.3 дисертаційної роботи було показано, що допування нанокристалів іонами європію дозволяє збільшити ефективність «темної» генерації супероксид-радикалів за рахунок того, що європій є іоном зі змінною

валентністю, і він може захоплювати електрон у процесі попереднього УФ-опромінення. Чи була показана можливість покращення прооксидантної дії НК за рахунок допування не європієм, а якимись іншими іонами?

5. У розділах 5.2 та 5.3 дисертації було показано, що при УФ збудженні комплексу «НК $GdVO_4:Eu^{3+}$ – МБ», як у водних розчинах, так і у пористих мікроконтейнерах карбонату кальцію, відбувається генерація синглетного кисню за рахунок безвипромінювального перенесення енергії електронного збудження від НК до молекул МБ. Для детектування синглетного кисню використовувався сенсор на цю АФК, але як відомо ці молекули мають і власну люмінесценцію в інфрачервоній області. Чи спостерігалась власна люмінесценція синглетного кисню, який генерувався комплексами «НК $GdVO_4:Eu^{3+}$ – МБ»?

Проте, зазначені зауваження не знижують важливість та актуальність результатів роботи і сформульованих висновків, саме тому ніяк не впливають на загальну якість дисертації.

Вважаю, що дисертаційна робота П. О. Максимчука є цілісною й завершеною науково-дослідницькою роботою як за будовою, так і за змістом. В роботі детально представлені всі етапи дослідження, розв'язано поставлені завдання, наведено обґрунтовані висновки. Достовірність результатів, отриманих в роботі, не викликає жодних сумнівів, у дисертації відсутній академічний плагіат, фабрикації чи фальсифікації. Крім того, матеріали, покладені в основу дисертації, апробовані на визнаних в нашій країні та світі наукових конференціях, а також повністю опубліковані у провідних виданнях фізичного напрямку з досить високим імпаکت-фактором.

Реферат докторської дисертації П. О. Максимчука відповідає змісту роботи й повністю відображає всі результати, положення та висновки, що виносяться на захист.

Дисертаційна робота **Павла Олеговича Максимчука «Механізми редокс-активності нанокристалів ортованадатів рідкісноземельних елементів**

Реферат докторської дисертації П. О. Максимчука відповідає змісту роботи й повністю відображає всі результати, положення та висновки, що виносяться на захист.

Дисертаційна робота **Павла Олеговича Максимчука «Механізми редокс-активності нанокристалів ортованадатів рідкісноземельних елементів $REVO_4:Eu^{3+}$ ($RE = Gd, Y, La$)»** повністю відповідає всім вимогам «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою КМУ від 17 листопада 2021 р. №1197, а сам дисертант однозначно заслуговує присудження йому вченого ступеня доктора фізико-математичних наук за спеціальністю 01.04.10 – фізика напівпровідників і діелектриків.

**Офіційний опонент,
Завідувач відділу спектроскопії
молекулярних систем і наноструктурних
матеріалів Фізико-технічного інституту
низьких температур ім. Б.І. Веркіна
НАН України,
доктор фізико-математичних наук,
професор**

Геннадій КАМАРЧУК

Особистий підпис Камарчука Г. В. засвідчую:

Учений секретар

Фізико-технічного інституту низьких

температур ім. Б.І. Веркіна НАН України

к.ф.-м.н., с.н.с.



Олександр КАЛИНЕНКО