

АНОТАЦІЯ

У дисертаційній роботі «Ефекти та механізми структурних перебудов в модельних та реальних мембранах під дією наночастинок MoS_2 та WS_2 », поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 104 «Фізика та астрономія», досліджено вплив зовнішніх чинників та наночастинок дихалькогенідів перехідних металів (MoS_2 , WS_2) на структурні та функціональні характеристики біологічних і модельних мембран.

У першому розділі наведено огляд сучасних літературних джерел з біофізики клітинних мембран, їх будови, функціональних особливостей, зокрема ліпідних рафтів та фазової поведінки ліпідів. Один із параграфів присвячений аналізу ліпосом як модельних систем для вивчення мембранних процесів та систем доставки лікарських засобів.

У другому розділі детально описано методику експериментальних досліджень, включаючи інфрачервону Фур'є-спектроскопію (FTIR - Fourier-transform infrared spectroscopy), спектроскопію комбінаційного розсіювання (Raman scattering), люмінесцентну спектроскопію, оптичну та конфокальну мікроскопію, скануючу електронну мікроскопію (SEM), енергодисперсійний аналіз (EDS - Energy-dispersive X-ray spectroscopy) та динамічне розсіювання світла (DLS dynamic light scattering). Висвітлено принципи роботи, переваги, а також специфіку застосування кожного методу для аналізу ліпідних мембран та наночастинок.

У третьому розділі за допомогою методів SEM та EDS досліджено морфологічну будову, хімічний склад, а також електричні та магнітні властивості 2D наночастинок MoS_2 і WS_2 . Показано, що ці матеріали демонструють дефіцит сірки та схильність до поверхневого окиснення. MoS_2 проявляє феромагнітні властивості.

У четвертому розділі проаналізовано взаємодію модельних мембран (ліпосом) з наночастинами MoS_2 та WS_2 на основі DLS, FTIR, спектроскопію комбінаційного розсіювання та квантово-хімічного моделювання. Вперше виявлено, що MoS_2 та WS_2 мають здатність взаємодіяти з ліпідами і знаходитись

всередині ліпосом. Показано, що MoS_2 і WS_2 викликає зміни у структурі ліпосом та впливає на спектральні маркери мембран. Наночастинки WS_2 у водному чи буферному середовищі біологічних молекул та клітин, переважно знаходяться в окисленому стані, в той час як MoS_2 є більш стійким до окислення.

У п'ятому розділі досліджено структурні перебудови у клітинах легеневої карциноми Льюїса (LLC) під впливом 2D-наночастинок MoS_2 і WS_2 . Проведено аналіз морфології клітин за допомогою електронної, оптичної та флуоресцентної мікроскопії. Вперше виявлено зміни в цитоскелеті, та структурі під дією наночастинок MoS_2 і WS_2 .

Отримані результати мають значний потенціал для подальшого використання у моделюванні мембранних процесів, створенні новітніх систем доставки ліків, діагностичних засобів.

Ключові слова: MoS_2 WS_2 , наночастинки, спектральні та оптичні властивості, ліпосоми, мембранні міметики, коливальна спектроскопія, спектроскопія комбінаційного розсіювання, люмінесцентна спектроскопія, оптична мікроскопія, електронна мікроскопія.

SUMMARY

In the dissertation work titled "Effects and Mechanisms of Structural Rearrangements in Model and Real Membranes under the Action of MoS₂ and WS₂ Nanoparticles," submitted for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 104 "Physics and Astronomy," the influence of external factors and nanoparticles of transition metal dichalcogenides (MoS₂, WS₂) on the structural and functional characteristics of biological and model membranes has been investigated.

In the first chapter, an overview of modern literature sources on the biophysics of cellular membranes, their structure, functional features, including lipid rafts and the phase behavior of lipids, is presented. One of the paragraphs is devoted to the analysis of liposomes as model systems for studying membrane processes and drug delivery systems.

In the second chapter, the methodology of experimental studies is described in detail, including Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), Raman scattering spectroscopy, luminescence spectroscopy, optical and confocal microscopy, scanning electron microscopy (CEM), energy-dispersive X-ray spectroscopy (EDS), and dynamic light scattering (DLS). The principles of operation, advantages, as well as the specifics of application of each method for the analysis of lipid membranes and nanoparticles are highlighted.

In the third chapter, using CEM and EDS methods, the morphological structure, chemical composition, as well as electrical and magnetic properties of 2D nanoparticles MoS₂ and WS₂ have been investigated. It is shown that these materials demonstrate a sulfur deficiency and a tendency to surface oxidation. MoS₂ exhibits ferromagnetic properties.

In the fourth chapter, the interaction of model membranes (liposomes) with MoS₂ and WS₂ nanoparticles has been analyzed based on DLS, FTIR, Raman scattering spectroscopy, and quantum-chemical modeling. For the first time, it has been revealed that MoS₂ and WS₂ have the ability to interact with lipids and be located inside liposomes. It is shown that MoS₂ and WS₂ cause changes in the structure of

liposomes and affect the spectral markers of membranes. WS₂ nanoparticles in aqueous or buffer environments of biological molecules and cells are predominantly in an oxidized state, while MoS₂ is more resistant to oxidation.

In the fifth chapter, structural rearrangements in Lewis lung carcinoma cells (LLC) under the influence of 2D nanoparticles MoS₂ and WS₂ have been investigated. The analysis of cell morphology has been conducted using electron, optical, and fluorescence microscopy. For the first time, changes in the cytoskeleton and structure under the action of MoS₂ and WS₂ nanoparticles have been revealed.

The obtained results have significant potential for further use in modeling membrane processes, creating novel drug delivery systems, and diagnostic tools.

Key words:: MoS₂ WS₂, nanoparticles, spectral and optical properties , liposomes, membrane mimetics, Raman spectroscopy, luminescence spectroscopy, Raman spectroscopy , optical microscopy, electron microscopy

ВСТУП

Дисертаційна робота присвячена міждисциплінарному дослідженню фізико-хімічних процесів, що відбуваються у модельних та біологічних мембранах, під впливом двовимірних наночастинок дихалькогенідів перехідних металів (MoS_2 , WS_2). У роботі поєднано сучасні спектроскопічні (FTIR, спектроскопію комбінаційного розіювання), мікроскопічні (SEM, оптична, конфокальна мікроскопія), динамічні світлорозсіювальні методи з елементами квантово-хімічного моделювання. Робота має як фундаментальне значення для біофізики, так і прикладне спрямування в напрямку біосенсорики та наномедичних технологій.

Обґрунтування актуальності теми

Мембрани є ключовими структурними та функціональними елементами клітин, які забезпечують бар'єрні, рецепторні, сигнальні та транспортні функції. Зміни їхньої структури під впливом зовнішніх фізичних або хімічних факторів, можуть істотно впливати на життєдіяльність клітини. Сучасні дослідження зосереджуються на впливі наночастинок на біомембрани, однак чітке розуміння механізмів структурних перебудов мембран при взаємодії з двовимірними наночастинок, такими як MoS_2 і WS_2 , усе ще залишається недостатнім. Відсутність системного порівняльного аналізу модельних і реальних мембран у цих умовах гальмує практичне впровадження результатів. Таким чином, тема є актуальною для фундаментальних досліджень з біофізики, медицини та фармацевтики.

Мета дослідження

Метою роботи є визначення спектральних і морфологічних особливостей, молекулярних механізмів впливу наночастинок MoS_2 і WS_2 на модельні мембрани і мембрани клітин LLC, виявити взаємозв'язок між структурними перебудовами та спектральними характеристиками, які можна використовувати як діагностичні маркери.

Завдання дослідження

1. Розробити та апробувати технологію приготування модельних мембранних систем на основі фосфоліпідів з включенням наночастинок MoS₂ та WS₂.
2. Встановити спектроскопічні маркери структурних перебудов у модельних ліпосомах під впливом наночастинок.
3. Вдосконалити та апробувати методики підготовки зразків ліпосом і клітин LLC для аналізу методами електронної мікроскопії.
4. Провести морфологічний аналіз ліпосом і клітин LLC з використанням СЕМ та оптичної мікроскопії.
5. Встановити кореляції між спектроскопічними та морфологічними особливостями штучних мембран і клітин при взаємодії з наночастинок MoS₂ та WS₂.

Об'єкт і предмет дослідження

- Об'єкт дослідження: модельні ліпідні мембрани -ліпосоми з ДОПС -1,2-діолеоїл-sn-гліцеро-3-фосфохолін (DOPC - Dioleoylphosphatidylcholine) , холестеролом і сфінгомієліном, а також клітини LLC.
- Предмет дослідження: спектральні та морфологічні особливості штучних мембран та клітин LLC під дією 2D наночастинок MoS₂ і WS₂.

Обґрунтування вибору методів

Для досягнення мети дослідження застосовано комплекс сучасних методів:

- FTIR та спектроскопію комбінаційного розсіювання — для аналізу коливальних станів ліпідів для визначення спектральних маркерів.
- Люмінесцентна спектроскопія для структурної характеристики систем наночастинок – мембрана.
- СЕМ та оптична мікроскопія — для візуалізації морфології ліпосом, наночастинок, наночастинок в ліпосомах та клітинах і виявлення морфологічних змін.
- DLS — для визначення розміру частинок

- Квантово-хімічне моделювання — для характеристики взаємодії та зв'язування між ліпідами і наночастинками
- Ці методи забезпечують високу просторову, спектральну та структурну чутливість і дозволяють всебічно дослідити систему «мембрана-наночастинка», так і взаємодії в цій системі.

Наукова новизна

- Використовуючи комплексний підхід, що включає методи спектроскопії, оптичної та електронної мікроскопії, проведено дослідження модельних мембран із фосфоліпідів з наночастинками MoS₂ та WS₂.
- Виявлено неоднорідності в структурній організації ліпосом при різній локалізації наночастинок (всередині ліпосоми та на ліпосомі), перерозподіл водневих зв'язків, нековалентний характер взаємодії з частинками, місця зв'язування.
- Вперше в Україні отримано СЕМ зображення ліпосом з наночастинками MoS₂ та WS₂.
- Вперше отримано СЕМ-зображення клітин LLC за умови деадгезивного росту, використовуючи метод сушки у вакуумі та метод сушки в критичній точці (CPD Critical point drying).
- Показано переваги застосування методу сушки в критичній точці для виявлення структурних особливостей клітин LLC.
- Вперше візуалізовано місця знаходження 2D наночастинок MoS₂ та WS₂ в ліпосомах та клітинах LLC, що вказує на входження наночастинок в мембрани реальних та модельних систем.

Практична значущість результатів

- Вперше в Україні застосовано до пробопідготовки клітин LLC метод сушки в критичній точці (CPD Critical point drying)
- Вдосконалено та апробовано методику підготовки зразків ліпосом з наночастинками MoS₂ та WS₂ для отримання зображень методом електронної мікроскопії.

- Запропоновані підходи до виявлення спектроскопічних маркерів взаємодії наночастинок з ліпосомами, що є важливими для діагностики, розробки систем доставки ліків.

- Методичні підходи, застосовані у роботі, можуть бути адаптовані для вивчення біологічних систем.

Особливу увагу приділено дослідженням методом скануючої електронної мікроскопії, з використанням системи із автоемісійними катодом, для отримання високо-роздільних зображень, морфологічних деталей клітин, фазового та елементного складу наночастинок і модельних ліпосом.

Результати цієї роботи дозволять не лише глибше зрозуміти механізми взаємодії біомолекул із лікарськими засобами і наноматеріалами, а й сприятимуть розробці ефективніших підходів для створення нових терапевтичних препаратів та діагностичних інструментів.

Особистий внесок здобувача полягає в пробопідготовці експериментальних зразків для електронної мікроскопії, проведенні експериментальних досліджень, а саме: методами, флуоресцентної оптичної мікроскопії, та скануючої електронної мікроскопії (СЕМ) та енергодисперсійної спектроскопії (EDS). Здобувач брав активну участь в постановці задачі, виборі об'єктів та методів дослідження; обговорення та інтерпретація результатів, а також формулювання висновків проведено спільно з науковим керівником. Автор брав безпосередню участь у написанні окремих розділів наукових статей та публікації досліджень.

Апробація результатів дисертації

Матеріали дисертаційної роботи представлені у вигляді доповідей на міжнародних наукових конференціях:

1. CEM imaging of LLC cells interactions with MoS₂ and WS₂ nanoparticles

Nanotechnology and Nanomaterials" (NANO-2025), August 20- 23, 2025

Bukovel, Ukraine

2. Influence of WS₂ nanoflakes on FTIR and raman spectroscopy of liposomes.

8th International Conference Nanobiophysics: fundamental and applied aspects. October 3-6, 2023, Kyiv, Ukraine. P.74

3. Can 2D WS₂ and MoS₂ nanoparticles influence on formation and properties of liposomes? XV International Conference on Applied Biophysics, Bionics and Biocybernetics April 11-12, 2024, in Kyiv. P. 28
4. WS₂ and MoS₂ 2D nanoparticles as inducers of changes in liposome formation and spectroscopic properties XVII International Conference on Molecular Spectroscopy and XXVIth Galyna Puchkovska International School-CEMinar ISSSMC-2024 , 22-25 September, Wojanow, Poland P. 37
5. How recognize the formation of lipid rafts in membrane: data of FTIR spectroscopy, The 1st International Online Conference on Photonics IOCP-2024 14-16 October, 2024 Italy, p.17
6. 2D MoS₂ nanoparticles as a platform for imaging of cancer cells G. Dovbeshko *, M. Olenchuk , O. Gnatyuk , G. Monastyrskiy , S. Karakhim , V. Boiko, D. Kolesnik , G. Solyanik (pp I-04) 1st International Conference on Advanced Materials for Bio-Related Applications, AMBRA 2022, 16.05 -19.05.2022, Wrocław, Poland
7. 2D наночастинки дисульфиду молібдену як платформа для візуалізації культур клітин Оленчук М., Афоніна У., Гнатюк О., Монастирський Г., Карахім С., Довбешко Г. (р. 37) XIV Міжнародна конференція по прикладній біофізиці, біоніці та біокібернетиці 4-5 листопада 2021 р. у м. Києві.
8. Multiscale Imaging of Non-Adherent Tumor Cells: From Optical to Electron Microscopy. International Conference on Excited States of Transition- ESTE 2025. August 24 to 29, 2025, Wrocław, Poland
9. COMPREHENSIVE OPTICAL AND ELECTRONIC IMAGING OF LEWIS LUNG CARCINOMA CELLS Maryna Olenchuk, Olena Gnatyuk, Grygorii Monastyrskiy, Anja Boisen, Zhongyang Zhang, Denis Kolesnyk, Galina Solyanik, Sergiy Karakhim, Galyna Dovbeshko. I Всеукраїнська наукова інтернет-конференція з міжнародною участю «Фундаментальні підходи та інновації в хімії» , 5 червня 2025, Черкаси, Україна, ст.34.
10. High-resolution CEM microscopy for studying liposomes and model circulating tumor cells incubated with MoS₂ and WS₂ nanoparticles. 9th International Conference “NANOBIOPHYSICS: Fundamental and Applied Aspects”. 6-9 October 2025, Kharkiv, Ukraine

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Робота виконувалась у відділі Фізики біологічних систем, Інституту фізики Національної академії наук України в рамках тем:

1.4.В/196, Державний реєстраційний номер 0118U003377, Фізичні ефекти та механізми взаємодії біологічних молекул та надмолекулярних біологічних систем з наночастинками та наноструктурованими середовищами (2018-2022 рр)

1.4. В/218, Державний реєстраційний номер: 0123U100990, Фізичні ефекти та молекулярні механізми взаємодії біологічних молекул та біологічних систем різного рівня структурної організації з малими молекулами, нанорозмірними та супрамолекулярними комплексами (2023-2027 рр)

2022-2025 - НФДУ 2021.01/0229 “Біофізичні характеристики циркулюючих метастатичних клітин як потенційних мішеней антиметастатичної терапії».

2020-21, 2023 - НФДУ № 2020.02/0027, «Низькорозмірні графеноподібні дихалькогеніди перехідних металів з контрольованими полярними та електронними властивостями для перспективних застосувань у наноелектроніці та біомедицині»

За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових робіт у фахових міжнародних та українських наукових журналах, що індексуються в наукометричних базах даних Scopus та Web of Science та 9 тез доповідей на українських та міжнародних наукових конференціях.

Структура та обсяг роботи

Дисертація містить вступ, п'ять розділів та висновки. Повний обсяг дисертації складає 169 стор., що містить 59 рисунки, 3 таблиці. Список використаних літературних джерел - 169 найменування на 16 сторінках

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ

1. Optical and electron microscopy imaging of model circulating tumour cells. M. Olenchuk¹, G. Monastyrskiy , O. Gnatyuk , A. Boisen , Z. Zhang , G. Solyanik , D. Kolesnyk , S. Karakhim , G. Dovbeshko , Biophysical Bulletin. 2025;53:46–59. <https://doi.org/10.26565/2075-3810-2025-53-04> (Q4)

2. The influence of WS₂ 2D NPs on the liposomes formation, morphology and spectral properties , Journal of Molecular Structure (PREPRINT) Olena P Gnatyuk, Maryna V. Olenchuk, Grygorii P. Monastyrskiy, Yurii M. Barabash, Ievgen V. Gubareni, Ganna V. Levchenko, Andrii S. Nikolenko, Anatoliy S. Tolochko, Ihor M. Kupchak, Galyna I. Dovbeshko . January 2025, DOI: [10.2139/ssrn.5196556](https://doi.org/10.2139/ssrn.5196556) (Q2)

3. MoS₂ 2D nanoparticles as inducers of changes in liposomes formation and their spectroscopic properties G. Monastyrskiy, O. Gnatyuk, I. Gubareni, G. Levchenko, A. Nikolenko, M. Olenchuk, A. Tolochko, I. Kupchak, and G. Dovbeshko , Low Temperature Physics, 2025, Vol. 51, No. 2, pp. 287–299 , <https://doi.org/10.1063/10.0035414> (Q3)

4. Effect of 2D-WS₂ Nanoparticles on a Local Electrical Field at a Membrane Vicinity: Vibrational Spectroscopy Data , Galina I. Dovbeshko , Ulyana K. Afonina Marina V. Olenchuk , Ihor M. Kupchak , Olena P. Gnatyuk , Grygorii P. Monastyrskiy , Andrii S. Nikolenko , Hanna V. Shevlyakova and Anna M. Morozovska Journal of Physical Chemistry C, 2024, 128(3), pp. 1131–1138 <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.3c05693> (Q2)

5. Transient processes in electric transport in the powder MoS₂ samples, V. V. Vainberg, O. S. Pylypchuk, V. N. Poroshin, M. V. Olenchuk, G. I. Dovbeshko, and G. P. Monastyskiy, Journal of Applied Physics 131, 234301 (2022); <https://doi.org/10.1063/5.0090012> (Q2)

6. Magnetic properties of MoS₂ and WS₂ powders Andrii Bodnaruk, Grygorii Monastyrskiy, Valerii Bykov, Maryna Olenchuk, Galyna Dovbeshko Proceedings of the 2022 IEEE 41th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO) (p 91) (SJR 0.174, H-Index 12) DOI: [10.1109/ELNANO54667.2022.9927028](https://doi.org/10.1109/ELNANO54667.2022.9927028)