



Wydział Chemii i Farmacji
Uniwersytet Opolski
ul. Oleska 48
45-052 Opole
za pośrednictwem:
Rady Doskonałości Naukowej
pl. Defilad 1
00-901 Warszawa
(Pałac Kultury i Nauki, p. XXIV, pok. 2401)

Joanna Nackiewicz

.....

... (imię i nazwisko wnioskodawcy)

Instytut Chemii,
Wydział Chemii i Farmacji
Uniwersytet Opolski
ul. Oleska 48, 45-052 Opole

.....

... (miejsce pracy/jednostka naukowa)

Wniosek

z dnia 03.03.2025 r.

o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora
habilitowanego w dziedzinie **nauk ścisłych i przyrodniczych** w dyscyplinie¹ **nauki**
chemiczne

Określenie osiągnięcia naukowego będącego podstawą ubiegania się o nadanie stopnia
doktora habilitowanego

Właściwości spektroskopowe i oddziaływania molekularne wybranych oktakarboksyftalocyjanin metali w aspekcie potencjalnych zastosowań w farmacji i ochronie środowiska

Wnioskuje – na podstawie art. 221 ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie
wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 zm.) – aby komisja habilitacyjna podejmowała
uchwałę w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w głosowaniu ~~tajnym~~/jawnym^{*2}

Zostałem poinformowany, że:

*Administratorem w odniesieniu do danych osobowych pozyskanych w ramach postępowania w
sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego jest Przewodniczący Rady Doskonałości
Naukowej z siedzibą w Warszawie (pl. Defilad 1, XXIV piętro, 00-901 Warszawa).*

¹ Klasyfikacja dziedzin i dyscyplin wg. rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 20 września
2018 r. w sprawie dziedzin nauki i dyscyplin naukowych oraz dyscyplin w zakresie sztuki (Dz. U. z 2018 r. poz.
1818).

² * Niepotrzebne skreślić.

Kontakt za pośrednictwem e-mail: kancelaria@rdn.gov.pl , tel. 22 656 60 98 lub w siedzibie organu. Dane osobowe będą przetwarzane w oparciu o przesłankę wskazaną w art. 6 ust. 1 lit. c) Rozporządzenia UE 2016/679 z dnia z dnia 27 kwietnia 2016 r. w związku z art. 220 - 221 oraz art.

232 – 240 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, w celu przeprowadzenie postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego oraz realizacji praw i obowiązków oraz środków odwoławczych przewidzianych w tym postępowaniu.

Szczegółowa informacja na temat przetwarzania danych osobowych w postępowaniu dostępna jest na stronie www.rdn.gov.pl/klauzula-informacyjna-rodo.html

Joanna Nackiewicz

.....
(podpis wnioskodawcy)

Załączniki:

1. Wniosek (wersja w języku polskim i angielskim)
2. Dane wnioskodawcy (wersja w języku polskim i angielskim)
3. Autoreferat (wersja w języku polskim i angielskim)
4. Wykaz osiągnięć naukowych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny (wersja w języku polskim i angielskim)
5. Oświadczenia współautorów publikacji tworzących cykl powiązanych tematycznie artykułów, stanowiących osiągnięcie naukowe
6. Kopia dokumentu potwierdzającego posiadanie stopnia naukowego doktora (wersja w języku polskim i angielskim)
7. Cykl publikacji stanowiących osiągnięcie
8. Zaświadczenia o dobytach stażach, grantach

Autoreferat

Dr Joanna Nackiewicz

Katedra Chemii Fizycznej i Modelowania Molekularnego

Instytut Chemii

Wydział Chemii i Farmacji

Uniwersytet Opolski

Opole, 2025

1. Imię i nazwisko.**Joanna Nackiewicz****2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.**

- 27-06-1996 r. – **mgr chemii**, Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii, Uniwersytet Opolski, Opole.

Praca dyplomowa: „*Badanie agregacji i właściwości elektrochemicznych wybranych oktakarboksyftalocyjanin*”; promotor prof. dr hab. inż. Witold Waćławek

- 17-06-2004 r. – **dr nauk chemicznych**, tytuł nadany uchwałą Rady Wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii, Uniwersytet Opolski, Opole

Tytuł rozprawy doktorskiej: „*Wpływ asocjacji oktakarboksyftalocyjanin na ich właściwości spektralne i elektrochemiczne*”; promotor prof. dr hab. inż. Witold Waćławek

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

01.10.1996 - 30.09.2004 - asystent, Instytut Chemii, Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii, Katedra Fizyki Chemicznej, Uniwersytet Opolski;

01.10.2004 – nadal adiunkt, w tym;

01.10.2004 – 30.09.2008 adiunkt, Instytut Chemii, Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii, Katedra Fizyki Chemicznej, Uniwersytet Opolski;

01.10.2008 – 29.02.2024 adiunkt, Wydział Chemii, Katedra Chemii Fizycznej i Modelowania Molekularnego, Uniwersytet Opolski;

01.03.2024 do nadal - adiunkt, Wydział Chemii i Farmacji, Katedra Chemii Fizycznej i Modelowania Molekularnego, Uniwersytet Opolski;

W tym czasie dwukrotnie przebywałam na urlopie macierzyńskim w okresie:

od 09-06-2011 do 09-11-2011 r. oraz

od 21-02-2015 do 11-12-2015 r.

Orcid: 0000-0002-3424-1908

4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART.219 UST.1 PKT 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYŻSZYM I NAUCE (DZ. U. Z 2021 R. POZ. 478 Z PÓŹN. ZM.) Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

(a) TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Osiągnięciem naukowym, które przedkładam jako rozprawę habilitacyjną jest cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b Ustawy zatytułowany:

**Właściwości spektroskopowe i oddziaływania molekularne wybranych
oktakarboksyftalocyjanin metali w aspekcie potencjalnych
zastosowań w farmacji i ochronie środowiska**

**(b) WYKAZ JEDNOTEMATYCZNYCH ARTYKUŁÓW NAUKOWYCH
STANOWIĄCYCH OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE,**

(*) Autor korespondencyjny

Nr	Tytuł pracy	Pkt. MNiSW Rok wydania/(lista 05-01-2024r.)	IF _{5-letni} na dzień 10-12-2024r.
H-1	Joanna Nackiewicz* , Marta Kliber <i>Synthesis and selected properties of metallo and metal-free 2,3,9,10,16,17,23,24-octacarboxyphthalocyanines</i> ARKIVOC 2015 (i) 269-299. DOI: 10.3998/ark.5550190.p008.923	20 (40)	IF _{5-letni} = 0,8 IF ₂₀₁₅ = 1,177
H-2	Marta Kliber, Małgorzata A. Broda, Joanna Nackiewicz* <i>Interactions of zinc octacarboxyphthalocyanine with selected amino acids and with albumin</i> Spectrochim Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc., 2016, 155, 54–60. DOI: 10.1016/j.saa.2015.11.003	30 (140)	IF _{5-letni} = 3,8 IF ₂₀₁₆ = 2,536
H-3	Marta Kliber-Jasik*, Małgorzata Anna Broda, Anna Maroń, Joanna Nackiewicz <i>Interactions of amino acids with aluminum octacarboxyphthalocyanine hydroxide. Experimental and DFT studies</i> J. Mol. Model., 2017, 23, 51. DOI: 10.1007/s00894-017-3222-2	25 (40)	IF _{5-letni} = 1,9 IF ₂₀₁₇ = 1,507
H-4	Joanna Nackiewicz* , Marta Kliber-Jasik, Magdalena Skonieczna <i>A novel pro-apoptotic role of zinc octacarboxyphthalocyanine in melanoma me45 cancer cell's photodynamic therapy (PDT)</i> J. Photochem. Photobiol. B, 2019, 190, 146–153. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2018.12.002	100 (100)	IF _{5-letni} = 5,3 IF ₂₀₁₉ = 4,383
H-5	Joanna Nackiewicz* <i>Effect of quaternary ammonium salts on spectral properties of zinc octacarboxyphthalocyanine</i> J. Mol. Struct., 2020, 1204, 127532. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.127532	70 (70)	IF _{5-letni} = 3,5 IF ₂₀₂₀ = 3,196

H-6	Joanna Nackiewicz* , Łukasz Kołodziej, Anna Poliwoda, Małgorzata A. Broda <i>Oxidation of diclofenac in the presence of iron(II) octacarboxyphthalocyanine</i> Chemosphere, 2021, 265, 129145. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.129145	100 (140)	IF_{5-letni} = 7,7 IF₂₀₂₁ = 8,943
H-7	Joanna Nackiewicz* , Beata Gąsowska-Bajger, Łukasz Kołodziej, Anna Poliwoda, Kinga Pogoda-Mieszczak, Magdalena Skonieczna <i>Comparison of the degradation mechanisms of diclofenac in the presence of iron octacarboxyphthalocyanine and myeloperoxidase</i> Spectrochim Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc., 2023, 287, 122113. DOI: 10.1016/j.saa.2022.122113	140 (140)	IF_{5-letni} = 3,8 IF₂₀₂₃ = 4,3
H-8	Joanna Nackiewicz* ; Marta Kliber-Jasik; Kinga Pogoda-Mieszczak, Magdalena Skonieczna* <i>Gallium octacarboxyphthalocyanine hydroxide as a potential pro-apoptotic drug against cancer skin cells</i> Bioorg Chem 2024;152:107736. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107736 .	100	IF_{5-letni} = 4,7 IF₂₀₂₃ = 4,5
H-9	Joanna Nackiewicz* , Łukasz Kołodziej, Anna Poliwoda, Małgorzata A. Broda <i>Interactions of iron(II) octacarboxyphthalocyanine with levamisole hydrochloride</i> Dye Pigment 2024;231:112432. https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2024.112432	100	IF_{5-letni} = 3,7 IF₂₀₂₃ = 4,1

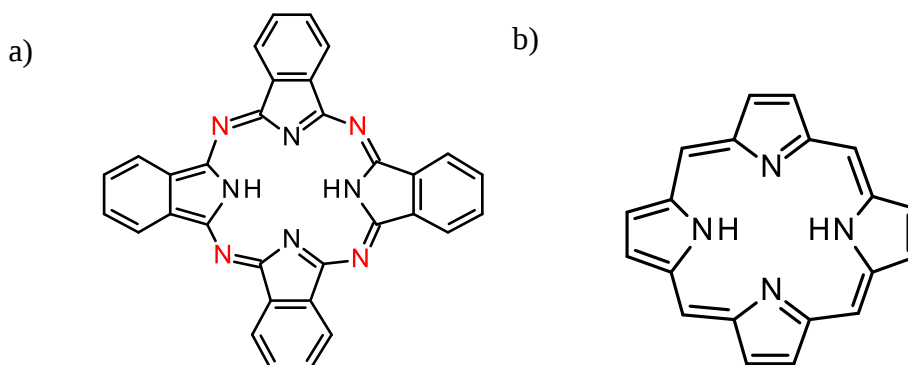
Razem IF_{rok wydania} = 34,642

Razem IF_{5-letni} = 35,2; na pracę 3,9

Razem punkty MNiSW₂₀₂₄ = 870 pkt; na pracę 97 pkt

4.1. Wprowadzenie i omówienie celu naukowego

Ftalocyjaniny (Pc) to makrocykliczne związki aromatyczne. Zbudowane są z czterech podjednostek izoindolowych, połączonych ze sobą poprzez atomy azotu, wchodzące w skład mostków azometinowych, tworząc tzw. układ porfirazynowy, rys. 1a [1,2]. Wewnątrz makropierścienia ftalocyjaniny znajdują się kolejne cztery atomy azotu. Dwa z nich łączą się z atomami wodoru, które mogą zostać zastąpione różnymi jonami metali z utworzeniem wiązań chelatowych. Cząsteczka ftalocyjaniny posiada układ sprzężonych wiązań podwójnych, zawierający 18 zdelokalizowanych elektronów π [3].



Rys. 1. Struktura molekularna a) ftalocyjaniny bez metalu (H₂Pc), b) porfiry

Ftalocyjaniny są interesującą i ważną grupą związków organicznych, ponieważ wykazują duże strukturalne podobieństwo do występujących w przyrodzie porfiryn (rys. 1b) [3,4], które pełnią kluczowe role w wielu procesach biologicznych, zachodzących w roślinach oraz w organizmach żywych i występują w strukturach kompleksów, takich jak chlorofil czy hem. Ftalocyjaniny nie występują w naturze i można je uzyskać jedynie na drodze syntezy chemicznej. Mogą one być wykorzystywane jako modele związków biologicznie aktywnych. Odkrycie ftalocyjaniny zapoczątkowało wielki rozwój tej klasy związków, który trwa aż po dzień dzisiejszy. Pomimo tego, że upłynęło ponad sto lat od ich odkrycia, to wciąż budzą one ogromne zainteresowanie badaczy.

Ftalocyjaniny, ze względu na swoje ciekawe właściwości i strukturę molekularną, są obiektem intensywnie prowadzonych badań, zarówno eksperymentalnych, jak i teoretycznych. Łatwość modyfikacji tych molekuł warunkuje powstawanie licznych pochodnych o różnorodnych właściwościach fizykochemicznych, asocjacyjnych oraz spektralnych. Jednym ze sposobów modyfikacji jest przyłączenie przez ligand ftalocyjaniny (Pc²⁻) atomów lub jonów metali. Do centrum pierścienia ftalocyjaniny może zostać skoordynowanych ponad 70 różnych kationów metali [5,6]. Możliwe jest również wprowadzenie podstawników do pierścieni benzenowych, zarówno polarnych jak i niepolarnych [7,8].

Właściwości fizykochemiczne Pc są głównie uwarunkowane przez układ 18 zdelokalizowanych elektronów π makropierścienia. Ponadto na ich właściwości znacząco wpływa charakter metalu centralnego, jak i jego aksjalne podstawienie, a także rodzaj, liczba i pozycja podstawników w pierścieniach benzenowych [3].

Niepodstawione ftalocyjaniny są zazwyczaj słabo rozpuszczalne w rozpuszczalnikach takich jak DMF, DMSO, DCM [9] i nierozpuszczalne w wodzie [10], co wynika z silnych wzajemnych oddziaływań elektronów π sąsiadujących ze sobą makropierścieni. Podstawienie w pierścieniach benzenowych ftalocyjanin grup polarnych, takich jak grupy karboksylowe czy sulfonowe zdecydowanie polepsza rozpuszczalność ftalocyjanin w roztworach polarnych [11]. Poprawa rozpuszczalności ftalocyjanin jest ważna dla ich wykorzystania np. w badaniach biologicznych.

Ftalocyjaniny charakteryzują się zarówno wysoką stabilnością termiczną, jak i chemiczną [12–14]. Nie wykazują także zauważalnej degradacji na powietrzu [15]. Do wzrostu stabilności przyczynia się głównie centralnie zlokalizowany atom metalu, który oddziałuje ze sprzężonymi elektronami π makrocyklu [1]. Na trwałość termiczną ma także wpływ sposób podstawienia metaloftalocyjanin (MPc). Ponadto ftalocyjaniny odznaczają się dużą odpornością na działanie światła, a także wielu kwasów i zasad [14].

Dzięki ciekawym właściwościom fizykochemicznym, ftalocyjaniny znajdują zastosowanie w różnych obszarach nauki, przemysłu, nowoczesnej technologii i medycyny [16,17]. Początkowo, z powodu intensywnej zielono-niebieskiej barwy, związki te były używane jako barwniki i pigmenty [17]. Z czasem, ze względu na swoje liczne, interesujące właściwości fotofizyczne i fotochemiczne, zyskały coraz większe zastosowanie np. w elektronice, optyce nieliniowej, nanotechnologii [18–21]. Są również wykorzystywane w czujnikach gazowych, urządzeniach półprzewodnikowych oraz jako katalizatory [22–27]. W ostatnich latach ftalocyjaniny okazały się obiecującymi fotouczulaczami drugiej generacji w terapii fotodynamicznej (*photodynamic therapy*, PDT), ponieważ posiadają wiele cech „idealnego” fotosensybilizatora [28–30].

Kolejną istotną cechą ftalocyjanin jest fakt, że układ porfirynowy jest częścią aktywnych biologicznie molekuł - hemu, z obecnym w centrum atomem żelaza. Właściwości porfiryny (np. w cytochromie P450) stały się inspiracją do opracowania katalizatorów na bazie ftalocyjanin [22]. Aktywność katalityczna ftalocyjanin została potwierdzona w licznych badaniach. Są szeroko stosowane jako katalizatory w procesach utleniania różnego typu związków chemicznych [31–33].

Opisana charakterystyka ftalocyjanin pokazuje, że są to bardzo interesujące związki. W bazie *Web of Science* pod hasłem „*phthalocyanine*” znajduje się ok. 37 tys. rekordów. Każdego roku pojawia się ponad 1,2 tys. nowych prac, dotyczących tej klasy kompleksów. Spośród bardzo wielu możliwych pochodnych ftalocyjanin, w swojej pracy badawczej zajęłam się głównie rozpuszczalnymi w wodzie oktakarboksyftalocyjaninami wybranych metali (MPcOC). Pod hasłem „*octacarboxyphthalocyanine*”, we wspomnianej bazie danych, znajdują się zaledwie 64 prace, wśród których znaczna ich część została opracowana przez badaczy z Uniwersytetu Opolskiego. Liczby te świadczą o tym, że jest jeszcze szerokie pole badawcze dla oktakarboksyftalocyjanin, szczególnie w kontekście ich właściwości i potencjalnych zastosowań. Dotychczasowe badania nad tymi związkami są obiecujące, jednak wciąż istnieje wiele obszarów do odkrycia. Badania nad ftalocyjaninami, w tym oktakarboksyftalocyjaninami, nieustannie się rozwijają, odzwierciedlając rosnące potrzeby nowatorskich rozwiązań w naukach przyrodniczych oraz technicznych. MPcOC mogą stanowić ciekawy obiekt badań podstawowych, jak również mogą znaleźć zastosowanie w zaawansowanych technologiach przemysłowych oraz biomedycznych.

Wyniki swoich badań, które zgłosiłam do postępowania habilitacyjnego, opisałam w cyklu opublikowanych prac [H1 – H9]. Jestem twórcą koncepcji we wszystkich zgłoszonych pracach. Kluczowym zagadnieniem dla mnie było zapewnienie interdyscyplinarności prowadzonych badań. Wykonałam pomiary fizykochemiczne oktakarboksyftalocyjanin wybranych metali, które zostały uzupełnione obliczeniami teoretycznymi we współpracy z Doktorantami, u których pełniłam funkcję promotora pomocniczego. Otrzymane, interesujące wyniki dotyczące właściwości fizykochemicznych tych związków, skłoniły mnie do przeprowadzenia badań biologicznych w układach *in vitro*. W oparciu o zdobyte doświadczenie nakreśliłam główny cel swoich badań, który koncentruje się na fizykochemicznej charakterystyce MPcOC w aspektach potencjalnego wykorzystania tych związków jako fotosensybilizatorów (m.in. w terapii PDT), jak również jako katalizatorów (m.in. w procesie degradacji wybranych leków). Jednak, zanim związek zostanie zakwalifikowany do badań biologicznych, czy środowiskowych, niezależnie od opracowania warunków jego syntezy, muszą być scharakteryzowane właściwości związku.

Aktualny stan wiedzy na temat terapii fotodynamicznej, potwierdza korzystne właściwości ftalocyjanin, a szczególnie ich kompleksów z diamagnetycznymi jonami metali (Zn^{2+} , Al^{3+} czy Ga^{3+}) w centrum pierścienia. Doniesienia naukowe, dotyczące możliwości zastosowania ftalocyjanin jako fotouczulaczy były motywacją do zsyntezowania

i scharakteryzowania trzech oktakarboksyftalocyjanin metali: ZnPcOC, Al(OH)PcOC oraz Ga(OH)PcOC (prace **H-1** do **H-5** i **H-8**).

Aby zrealizować założony cel, otrzymałam wytypowane związki oraz wykonałam szereg analiz w zakresie badań fizykochemicznych i biologicznych obejmujących:

1. Pełną charakterystykę, pozwalającą na stwierdzenie czystości i jednorodności otrzymanych kompleksów oktakarboksyftalocyjanin metali.
2. Analizę widm absorpcyjnych UV-Vis i emisyjnych MPcOC.
3. Ocenę fotostabilności potencjalnych fotouczulaczy w różnych warunkach naświetlania.
4. Zbadanie wpływu wybranych aminokwasów (*L*-cysteiny, glicyny, *L*-histydyny, *L*-seryny, *L*-tryptofanu) oraz albuminy na widma absorpcyjne UV-Vis MPcOC oraz na ich fotostabilność. Uzyskane wyniki eksperymentalne zostały wzbogacone o modelowanie molekularne kompleksów MPcOC z aminokwasami.
5. Zbadanie wpływu czwartorzędowych soli amoniowych na właściwości spektralne wybranego fotouczulacza (ZnPcOC).
6. Ocenę właściwości biologicznych potencjalnych fotosensybilizatorów z wykorzystaniem trzech ludzkich linii komórkowych, w tym dwóch prawidłowych (fibroblasty-NHDF i keratynocyty-HaCaT) i jednej nowotworowej (czerniak-Me45). Zaplanowałam m.in. zbadanie kinetyki wnikania MPcOC do komórek, badanie cytotoksyczności (test MTT- test redukcji soli tetrazolowej do formazanu przez dehydrogenazy komórek żywych, test przeżywalności komórek), czy też zdolności generowania reaktywnych form tlenu (ROS) przez potencjalne fotouczulacze.

Liczne doniesienia literaturowe [22,34], potwierdzające interesujące właściwości katalityczne FePc, zainspirowały mnie do syntezy oktakarboksyftalocyjaniny żelaza (FePcOC), którą następnie wykorzystałam w reakcjach utleniania wybranych leków: diklofenaku (DCF) oraz lewamizolu (LEV). Diklofenak jest często badany jako modelowy związek zanieczyszczający środowisko, podczas gdy lewamizol rzadziej pojawia się w tego typu badaniach. Podobieństwo FePcOC do hemu skłoniło mnie do poszerzenia zakresu moich prac o badania biologiczne. Zdecydowałam się na wykorzystanie diklofenaku i produktów degradacji diklofenaku, powstałych w wyniku reakcji tego leku z FePcOC i odpowiednim utleniaczem, w eksperymentach *in vitro*. Celem tych badań było przeanalizowanie ich wpływu m.in. na ludzkie linie komórkowe raka okrężnicy, które różnią się statusem białka p53. Rezultaty uzyskane w ramach tego obszaru badań zostały szczegółowo omówione w pracach [**H-6**, **H-7**] oraz [**H-9**].

Aby zrealizować postawiony cel, wykonałam następujące zadania:

1. Zsyntezowałam i scharakteryzowałam oktakarboksyftalocyjanę żelaza.
2. Zbadałam zdolność tego kompleksu do asocjacji w roztworach o różnym pH.
3. Przeprowadziłam badania nad zastosowaniem FePcOC w reakcji utleniania diklofenaku oraz lewamizolu. Uzyskane wyniki eksperymentalne uzupełniłam o modelowanie molekularne, obejmujące oddziaływania FePcOC z tymi lekami
4. Dokonałam porównania mechanizmu utleniania diklofenaku w obecności FePcOC i utleniacza z mechanizmem utleniania diklofenaku przy udziale mieloperoksydazy (MPO) i utleniacza.
5. Zbadałam aktywność biologiczną diklofenaku i produktu jego degradacji w badaniach *in vitro* m.in. z zastosowaniem ludzkich linii nowotworowych okrężnicy o różnym statucie białka p53 (HCT116 +/+ i HCT116 p53 -/-). W kontekście statusu białka p53 oznacza to, że w badaniu wykorzystaliśmy zarówno komórki: z funkcjonalnym (działającym) genem p53 (w oznaczeniu +/+) oraz z nieaktywnym (lub usuniętym) genem p53 (w oznaczeniu -/-).

Scharakteryzowany wyżej cel badawczy to ważny temat ze względów aplikacyjnych tych związków. Postawione zadania są nowatorskie i w takim kontekście nie były opisane w literaturze przedmiotu. Badania te pozwoliły na lepsze zrozumienie mechanizmów działania MPcOC w różnych kontekstach aplikacyjnych. Dodatkową inspiracją do podjęcia badań dotyczących oktakarboksyftalocyjanin były interdyscyplinarne projekty badawcze, które opracowałam we współpracy z innymi ośrodkami naukowymi i sukcesywnie zgłaszałam w ramach konkursów NCN OPUS. Niestety, mimo zazwyczaj wysokich ocen recenzentów nie uzyskały one finansowania, jednak utwierdziły mnie w przekonaniu o słuszności założonych celów badawczych.

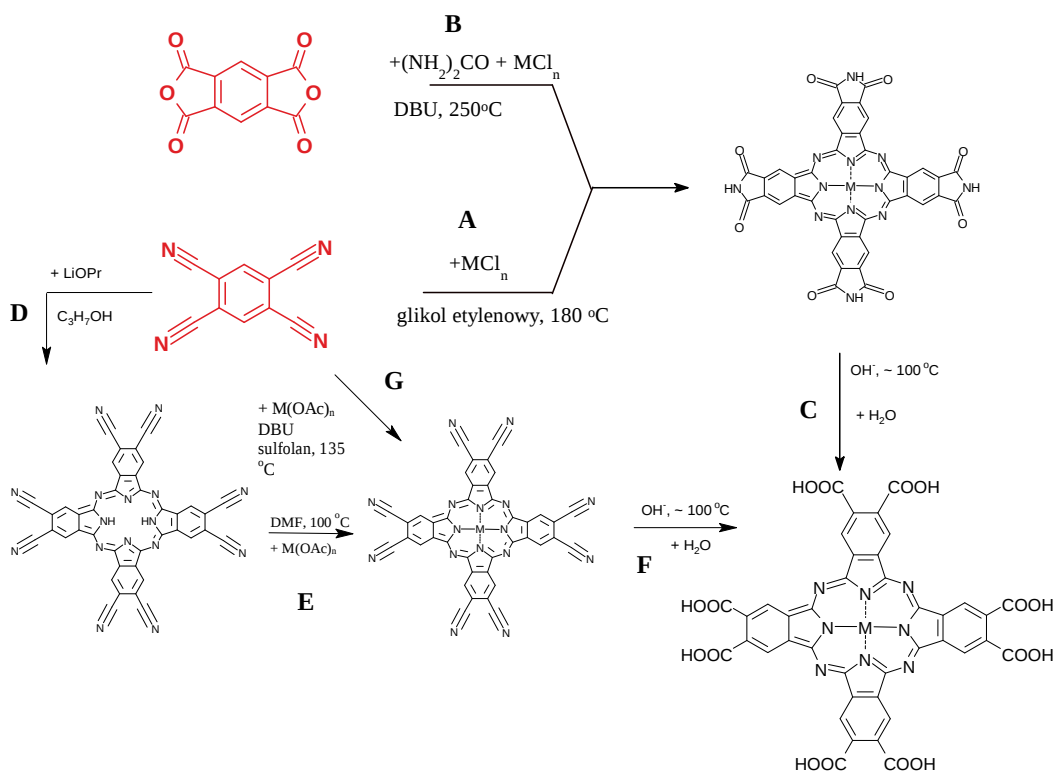
Dalej w autoreferacie opisałam podejmowane przeze mnie działania badawcze, uzyskane wyniki oraz ich wkład w rozwój naukowy i zastosowania praktyczne oktakarboksyftalocyjanin metali. Wprowadzenie do niniejszego autoreferatu ma na celu ukazanie szerokiego spektrum możliwości badawczych dla tej klasy związków. Natomiast uzyskane i opisane dalej wyniki badań pozwalają odpowiedzieć na pytanie czy oceniane kompleksy mogą znaleźć zastosowanie w preparatyce farmaceutyków, pomiarach środowiskowych, a także w wielu innych obszarach, np. czujnikach zanieczyszczeń.

4.2. Metody syntezy oktakarboksyftalocyjaniny metalu [H-1, H-3, H-4, H-6, H-8]

Synteza ftalocyjanin pozostaje dynamicznie rozwijającym się obszarem badawczym, który nadal oferuje szerokie możliwości odkrywania tego typu związków o nowych strukturach i zastosowaniach. Synteza ftalocyjanin, zwłaszcza ich zaawansowanych pochodnych, wymaga starannego podejścia zarówno w aspekcie doboru warunków reakcji, jak i późniejszego oczyszczania produktów. Ftalocyjaniny, jak i metaloftalocyjaniny są zazwyczaj syntezowane przez cykliczną tetrameryzację odpowiednich prekursorów, do których należą, m.in. ftalonitryl, 1,3-diiminoizoidol oraz pochodne kwasu ftalowego. Reakcję należy prowadzić z reguły w wysokiej temperaturze, w czasie od ok. 30 min. do kilku godzin [6]. Jednym z kluczowych wyzwań w badaniach nad ftalocyjaninami jest uzyskanie produktów o wysokiej czystości. Oczyszczanie produktów syntezy ftalocyjanin, szczególnie tych o złożonych strukturach, staje się bardziej efektywne dzięki wykorzystaniu chromatografii, która skutecznie rozdziela zanieczyszczenia od docelowych związków. Wprowadzenie i zastosowanie tej techniki zapoczątkowało dynamiczny rozwój w zakresie syntezy pochodnych ftalocyjanin.

Oktakarboksyftalocyjaniny nie są dostępne komercyjnie, z tego względu ich syntezę należy przeprowadzić we własnym zakresie. W pracy przeglądowej [H-1] zebrałam i opisałam opublikowane metody syntezy oktakarboksyftalocyjanin metali, które w zależności od natury metalu znajdującego się w centrum pierścienia ftalocyjaninowego, różnią się reagentami i warunkami reakcji. Dobierając odpowiednią metodę syntezy należy mieć również na uwadze możliwość powstawania polimerów lub oligomerów (jako produktów ubocznych), możliwość zachodzenia niepełnej metalizacji makrocyklu ftalocyjaninowego lub całkowity jej brak oraz niecałkowitą hydrolizę grup cyjanowych (lub imidowych) do grup karboksylowych. Podobnie, jak w przypadku syntezy ftalocyjanin, oktakarboksyftalocyjaniny można uzyskać w wyniku cyklicznej tetrameryzacji prekursora, którym może być 1,2,4,5-tetracyjanobenzen. Reakcję prowadziłam w obecności odpowiedniego chlorku metalu w glikolu etylenowym (schemat 1A) [35]. Synteza składa się z dwóch etapów: w pierwszym etapie otrzymałam tetraimidową pochodną ftalocyjaniny metalu (schemat 1A), a w drugim etapie ma miejsce zasadowa hydroliza powstałego imidu do pochodnej karboksylowej (schemat 1C) [35]. W ten sposób uzyskałam monomeryczną formę oktakarboksyftalocyjaniny miedzi (CuPcOC). Opis metody syntezy kompleksu oktakarboksyftalocyjaniny miedzi oraz wyniki przeprowadzonych analiz zostały wcześniej opublikowane w Polish J. Chem., 79(12), 2005, 1937-1947 (Suchan A., Nackiewicz J., Hurek J., Waclawek W.: *Dimerization of Copper Octacarboxyphthalocyanine in Aqueous Solutions*).

W celu otrzymania oktakarboksyftalocyjaniny cynku przeprowadziłam syntezę według metod zaproponowanych w pracach [36,37], które opisałam w pracy przeglądowej [H-1]. Oktakarboksyftalocyjaninę cynku otrzymałam w trójetapowej syntezie (schemat 1D-E-F) [36]. Opis przeprowadzonej przeze mnie syntezy oraz wyniki analiz, które potwierdziły otrzymanie monomerycznej formy oktakarboksyftalocyjaniny cynku, zostały też wcześniej opublikowane w Dyes Pigments, 2009, 80, 239-244 (Suchan A., Nackiewicz J., Hnatejko H., Waclawek W., Lis S.: *Spectral studies of zinc octacarboxyphthalocyanine aggregation*).



Schemat 1. Synteza oktakarboksyftalocyjaniny metalu wg: Bostona i Bailara [35] (etapy A i C); Sakamoto i Ohno [38] (etapy B i C), Wöhrlego i współp. [36] (etapy D, E i F) oraz według Kim i współp. [37] (etapy G i F)

Metoda opisana przez Wöhrlego i współpracowników [36] umożliwia syntezę monomerycznej formy MPcOC, jednak jej realizacja jest wyjątkowo czasochłonna i wymagająca pod względem technicznym. Ze względu na fakt, że otrzymywanie MPcOC jest zaledwie pierwszym krokiem w wieloetapowym procesie badawczym, w następnych podejściach postanowiłam zoptymalizować procedurę, skracając ją o jeden etap. Taka modyfikacja pozwoliła na uproszczenie procesu syntezy bez znaczącego wpływu na jakość otrzymanego produktu, co przyspieszyło realizację kolejnych etapów badań, zachowując jednocześnie odpowiednią kontrolę nad strukturą i czystością otrzymanego związku. W pracy [H-4] opisałam otrzymywanie ZnPcOC według procedury pokazanej na schemacie 1 (etap G-F) [37]. Oktakarboksyftalocyjaninę żelaza, której syntezę opisałam w pracy [H-6] również

można przeprowadzić wg etapu G-F (schemat 1) [37]. Już w pierwszym kroku można otrzymać oktacyjanoftalocyjaninę metalu (schemat 1G). W reakcji należy stosować środowisko polarne, aprotyczne (stosowałam sulfolan) oraz silną aprotyczną zasadę, np. DBU (1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en jako katalizator), ponieważ stosowanie protycznych rozpuszczalników, takich jak np. alkohole lub DMF, prowadzi do uzyskania mieszaniny, w której grupy $-CN$ mogą zhydrolizować do grup amidowych. Po otrzymaniu oktacyjanoftalocyjaniny odpowiedniego metalu przeprowadziłam zasadową hydrolizę do pochodnej karboksylowej i na tym etapie zmodyfikowałam procedury otrzymywania tych związków. Ważne jest przy tym precyzyjne kontrolowanie parametrów, takich jak wydzielanie amoniaku oraz stężenie NaOH, które nie powinno przekraczać 7%, temperatura reakcji ($t_{max}=120^{\circ}C$) oraz czas prowadzenia hydrolizy (6-8h). Ponadto konieczne jest utrzymanie warunków beztlenowych w środowisku alkalicznym, co można osiągnąć poprzez ciągły dopływ gazu inertnego. Obecność tlenu może bowiem prowadzić do niepożądanych reakcji ubocznych, takich jak utlenianie substratów, co skutkuje zmniejszeniem wydajności i czystości końcowego produktu.

W celu potwierdzenia czystości i jednorodności otrzymanych produktów wykonałam analizy: widm UV-Vis, IR, 1H NMR, ^{13}C NMR, ESI MS, analizę elementarną.

Z kolei dwa kolejne kompleksy, a mianowicie oktakarboksyftalocyjaninę glinu ($Al(OH)PcOC$) [**H-3**] i oktakarboksyftalocyjaninę galu ($Ga(OH)PcOC$) [**H-8**] zsyntezowałam, używając bezwodnika kwasu piromelitowego jako prekursora (schemat 1B). Drugi etap polegał na kwasowej hydrolizie teraimidowej pochodnej ftalocyjaniny metalu do odpowiedniej pochodnej karboksylowej [39]. Uzyskanie $Al(OH)PcOC$ i $Ga(OH)PcOC$ było możliwe wyłącznie po przeprowadzeniu kwasowej hydrolizy produktu otrzymanego w pierwszym etapie. Zasadowa hydroliza tetraimidowej pochodnej ftalocyjaniny metalu do odpowiedniej karboksylowej ftalocyjaniny metalu nie sprawdziła się w przypadku tych dwóch związków. Uzyskany po kwasowej hydrolizie ostateczny produkt wymagał oczyszczenia. Zastosowałam w tym celu metodę chromatografii kolumnowej na złożu Al_2O_3 , stosując jako eluent 1%, odtleniony roztwór NaOH. Przeprowadzone analizy (UV-Vis, IR, 1H NMR, ^{13}C NMR, MS ESI, analiza elementarna) dla tych dwóch kompleksów potwierdziły ich strukturę.

Jak już wyżej wspomniałam, kluczowym aspektem prowadzenia efektywnych badań nad oktakarboksyftalocyjaninami jest opracowanie niezawodnych i zoptymalizowanych procedur ich syntezy, które umożliwią uzyskiwanie produktów o wysokiej czystości i ściśle zdefiniowanych właściwościach fizykochemicznych. Wykonanie przeze mnie licznych syntez kompleksów $MPcOC$ pozwala mi dojść do wniosku, że nie istnieje jedna, uniwersalna metoda,

która mogłaby być stosowana do syntezy oktakarboksyftalocyjanin metali. Każdy przypadek wymaga indywidualnego podejścia, a wybór odpowiedniej ścieżki syntezy jest ściśle związany z właściwościami fizykochemicznymi i koordynacyjnymi centralnego jonu metalu. Wydajności otrzymanych MPcOC są zazwyczaj na poziomie 30%.

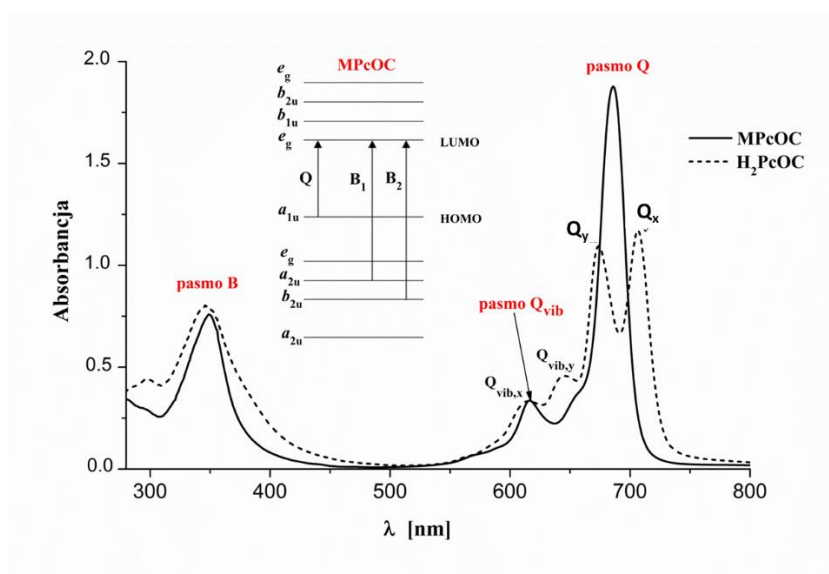
Procesy oczyszczania są nieodłącznym elementem syntezy MPcOC i należą do kluczowych etapów w całym procesie ich wytwarzania. Wprowadzenie odpowiednich technik oczyszczania pozwala nie tylko na usunięcie zanieczyszczeń organicznych i nieorganicznych, ale także na precyzyjne określenie struktury i parametrów produktów końcowych, m.in. takich jak: właściwości optyczne, czystość chemiczna. Niestety, w dostępnej literaturze naukowej kwestie związane z efektywnym oczyszczaniem oktakarboksyftalocyjanin są poruszane stosunkowo rzadko. Opisane metody oczyszczania są często niekompletne lub nieprecyzyjne, co może prowadzić do trudności w ich powtarzalnym zastosowaniu. Opracowałam zatem własne procedury oczyszczania, które zastosowałam na każdym etapie syntezy. Zazwyczaj stosowałam ekstrakcję ciągłą w aparacie Soxhleta, z wykorzystaniem metanolu lub acetonu. Chromatografia kolumnowa okazała się niezastąpiona w oczyszczaniu oktakarboksyftalocyjanin, a jej zastosowanie pozwoliło na znaczną poprawę czystości otrzymywanych produktów.

4.3. Właściwości spektralne ftalocyjanin [H-1]

Spektroskopia absorpcyjna UV-Vis jest jedną z podstawowych metod pomiarowych, stosowaną w badaniach ftalocyjanin. Związki te charakteryzują się intensywnymi ($\epsilon > 10^5 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), wyraźnymi i dobrze rozdzielonymi pasmami absorpcyjnymi, których położenie może ulegać zmianie, w zależności od wielu czynników, m.in. obecności lub braku centralnego jonu metalu, podstawników, ich ilości i położenia, ligandów aksjalnych, stosowanego rozpuszczalnika, czy też tendencji ftalocyjanin do asocjacji [4].

Widma absorpcyjne UV-Vis ftalocyjanin, które opisałam w pracy przeglądowej [H-1], charakteryzują się dwoma obszarami pochłaniania: obszarem B (zwanym także obszarem Soreta), występującym zwykle w zakresie długości fali 300–400 nm, oraz obszarem Q znajdującym się w zakresie 550–750 nm. Pasma te są wynikiem przejść elektronowych z poszczególnych obsadzonych orbitali molekularnych na podwójnie zdegenerowany, najniższy wolny orbital molekularny (LUMO) w pierścieniu ftalocyjaninowym (przejścia typu $\pi - \pi^*$). Pasma Q powstaje w wyniku przejścia elektronu z najwyższego zajętego orbitalu molekularnego (HOMO – a_{1u}) do najniższego niezajętego orbitalu molekularnego (LUMO – e_g). Z kolei pasmo B (Soreta) to wynik przejść elektronowych: $a_{2u} \rightarrow e_g$ (pasmo B1) i $b_{2u} \rightarrow e_g$

(pasmo B2), które ze względu na wzajemne nakładanie się, są obserwowane w widmach jako jedno poszerzone pasmo B (rys. 2).



Rys. 2. Widma absorpcyjne UV-Vis dla MPcOC i H₂PcOC w roztworze wodnym (pH = 7,5), ze schematem głównych przejść elektronowych obserwowanych dla ftalocyjanin [H-1]

Wspólną cechą widm absorpcyjnych ftalocyjanin metali jest występowanie jednego, wąskiego i intensywnego pasma w obszarze Q przy $\lambda_{\max} = 650 - 750$ nm. Widma ftalocyjaniny bez metalu różni się znacząco w obszarze Q od widma MPc (rys. 2). Stan wzbudzony LUMO w przypadku niemetalicznych ftalocyjanin jest rozszczepiony na dwa osobne poziomy Q_x i Q_y, a więc w widmie absorpcyjnym UV-Vis w obszarze Q widoczne są dwa intensywne pasma zwane Q_x i Q_y, gdzie: $\epsilon Q_x > \epsilon Q_y$, zamiast jednego pasma Q, jak w przypadku kompleksu MPc. Pasmom tym towarzyszą znacznie mniej intensywne piki o charakterze wibronowym (Q_{vib, x} i Q_{vib, y}) przesunięte hipsochromowo względem pasm Q_x i Q_y [3].

4.4. Asocjacja oktakarboksyftalocyjanin metali [H-1–H-6; H-8]

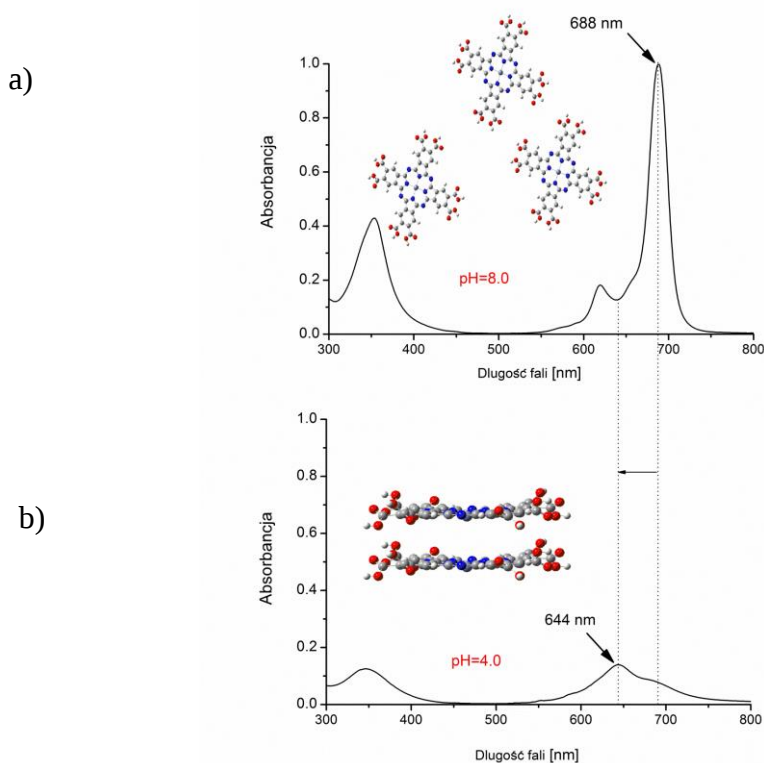
Od początku mojej pracy badawczej zjawisko asocjacji oktakarboksyftalocyjanin metali stanowi jeden z głównych obszarów moich zainteresowań naukowych. W pracy doktorskiej „*Wpływ asocjacji oktakarboksyftalocyjanin na ich właściwości spektralne i elektrochemiczne*” szczegółowo opisałam zarówno jakościowe, jak i ilościowe aspekty tego zjawiska. Doświadczenie zdobyte podczas realizacji pracy doktorskiej wykorzystałam następnie podczas syntezy oraz charakterystyki oktakarboksyftalocyjanin metali, takich jak Al, Ga i Fe. Ponadto wyniki swoich badań, dotyczących asocjacji tych związków opublikowałam w kilku pracach, które wykraczają poza główny cykl prac zgłoszonych przeze mnie do postępowania habilitacyjnego [40–44].

W pracy przeglądowej [H-1] opisałam zjawisko agregacji oktakarboksyftalocyjanin, omawiając naturę tego procesu, a także wpływ agregacji na właściwości fizykochemiczne tych związków. Ftalocyjaniny mają tendencję do tworzenia asocjatów w roztworze – dimerów czy oligomerów [45]. Tendencja do asocjacji jest regulowana przez szereg czynników, m. in. charakter metalu centralnego, podstawniki i ich pozycje w pierścieniach benzenowych, stężenie ftalocyjaniny, pH roztworu, siłę jonową roztworu, temperaturę, czy też stosowany rozpuszczalnik [45]. Kontrola tego zjawiska, poprzez projektowanie odpowiednich struktur molekularnych lub modyfikację warunków eksperymentalnych, ma kluczowe znaczenie dla aplikacji ftalocyjanin w takich dziedzinach, jak: optyka nieliniowa, fotokataliza, fotouczulacze, rozwój materiałów optoelektronicznych. Asocjacja najczęściej niekorzystnie wpływa na właściwości aplikacyjne ftalocyjanin, ale można ją ograniczyć np. poprzez otrzymywanie związków o właściwie zaprojektowanej strukturze lub dostosowanie warunków fizykochemicznych.

Widma absorpcyjne UV-Vis umożliwiają badanie zjawiska asocjacji ftalocyjanin, rys.3a i b. Widma dimerów MPcOC w roztworach wodnych charakteryzują się występowaniem w obszarze Q mało intensywnego i szerokiego pasma przy $\lambda_{\max}$ 630-645 nm, rys. 3b. Tworzenie się dimerów ftalocyjaniny powoduje przesuwanie hipsochromowe pasma Q (o ok. 30–70 nm), które dla form monomerycznych jest intensywne i wąskie oraz występuje przy $\lambda_{\max}$ 660–700 nm, rys.3a. Pasma trimeru oraz wyższych asocjatów występują przeważnie między 600 a 630 nm. Pasma B dimeru również ulega przesunięciu hipsochromowemu względem pasma B monomeru, jednak zakres tego przesunięcia jest znacznie mniejszy w porównaniu do przesunięcia obserwowanego dla pasma Q (o ok. 10 nm), rys. 3.

Asocjacja ftalocyjanin, opisana w [H-1], jest zazwyczaj wynikiem oddziaływań π - π przyległych makropierścieni. Jednak w przypadku związków z podstawnikami karboksylowymi można dodatkowo oczekiwać oddziaływań z udziałem wiązań wodorowych. W ocenie wkładu wiązań wodorowych w stabilizację uporządkowania stosowego, niewątpliwie cennych informacji dostarczają wartości stałych asocjacji oktakarboksyftalocyjanin. Zjawisko asocjacji oktakarboksyftalocyjaniny miedzi (CuPcOC) w roztworach wodnych zbadałam i opisałam w swojej pracy doktorskiej oraz w publikacji [43]. W analizowanym zakresie stężeń, w roztworze dominują monomery i dimery, a uzyskana wartość stałej dimeryzacji wynosi 10^6 dm³/mol [43]. Dla tego samego kompleksu zbadałam wpływ pH na zjawisko asocjacji [42]. Przy pH < 5,5 CuPcOC silnie asocjuje, natomiast w roztworach o pH $\geq$ 6,2 dominują głównie monomery. W roztworach o pH 5,6-6,0 stopień asocjacji CuPcOC wynosi 3, a skumulowana stała asocjacji mieści się w przedziale 10^9 - 10^{10}

(dm^3/mol)². Uzyskane wyniki prowadzą do wniosku, że silna tendencja do asocjacji w badanym zakresie pH wynika, oprócz oddziaływań π – π między makrocyklami ftalocyjaninowymi, tym razem z występowania wiązań wodorowych między cząsteczkami badanych ftalocyjanin [42].



Rys. 3. Wpływ zjawiska asocjacji na widmo absorpcyjne UV-Vis roztworu ZnPcOC: a) widmo postaci monomerycznej, b) widmo postaci zasocjowanej [H-1]

Do badania zjawiska asocjacji można również wykorzystać dane uzyskane z pomiarów widm fluorescencyjnych. Analizę widm emisyjnych oraz absorpcyjnych UV-Vis zastosowałam w badaniach asocjacji oktakarboksyftalocyjaniny cynku [40]. ZnPcOC asocjuje w roztworach wodnych, a stopień asocjacji zależy od stężenia roztworu. Wykonane przeze mnie pomiary widm emisyjnych oraz ich interpretacja potwierdziły, że fluoryzującym indywiduum molekularnym ZnPcOC jest postać monomeryczna tego związku. Dimeryzacja i dalsza multimeryzacja powoduje bardzo silne wygaszanie tej fluorescencji [40]. Na tym etapie badań nawiązałam wieloletnią i owocną współpracę z grupą badawczą kierowaną przez prof. dr hab. Stefana Lisa z Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, gdzie odbyłam indywidualny staż naukowy w Zakładzie Ziem Rzadkich. Jego celem były pomiary widm emisyjnych i absorpcyjnych kompleksów ftalocyjanin z różnymi metalami. Dzięki stażowi

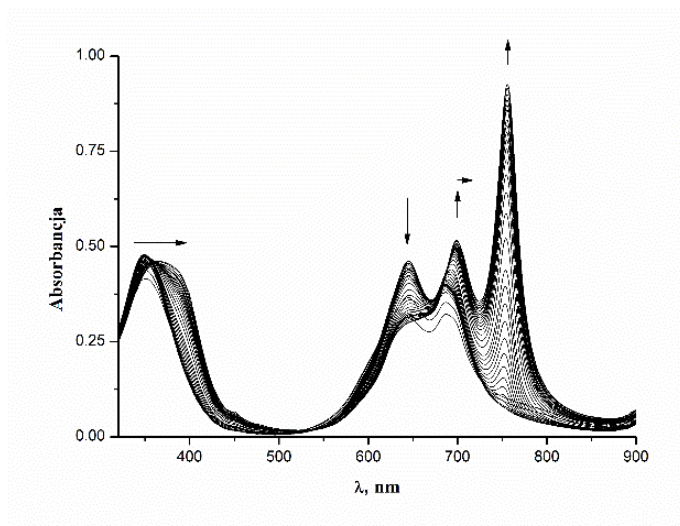
zdobyłam praktyczne umiejętności w zakresie technik spektroskopowych, co pozwoliło na dokładniejsze określenie właściwości optycznych badanych związków. Staż naukowy znacząco wzbogacił moje doświadczenie naukowe, umożliwiając mi nie tylko zdobycie nowych umiejętności w zakresie analizy widm absorpcyjnych i emisyjnych, ale także pogłębienie wiedzy na temat procesów zachodzących w układach molekularnych pod wpływem promieniowania. Ponadto udział w stażu znacząco podniósł moje kompetencje do samodzielnego planowania i prowadzenia eksperymentów oraz dogłębnej analizy i interpretacji uzyskanych wyników. Staż był także okazją do nawiązania cennych kontaktów naukowych i wymiany doświadczeń z innymi badaczami, co poszerzyło moje spojrzenie na zastosowanie ftalocyjanin w nowoczesnych technologiach biomedycznych i środowiskowych.

Ftalocyjaniny takich metali jak cynk, glin, czy gal mogą stanowić potencjalnie dobre fotosensybilizatory w terapii fotodynamicznej. Jednak, aby takie związki zostały zakwalifikowane do praktycznego zastosowania muszą spełniać szereg wymagań „idealnego” fotouczulacza. Jednym z takich wymagań jest występowanie ftalocyjaniny w trwałej, monomerycznej formie. Asocjacja ftalocyjanin wyklucza zastosowanie ich w terapii PDT. Przeprowadziłam zatem badania właściwości fizykochemicznych, w celu określenia warunków, w których badane kompleksy występują w formie monomerycznej, a także oceniłam ich trwałość oraz aktywność fotochemiczną w tej postaci.

W pierwszej kolejności zbadałam wpływ pH na widma absorpcyjne UV-Vis wodnych roztworów oktakarboksyftalocyjaniny cynku [**H-2**], glinu [**H-3**] i galu [**H-8**], aby sprawdzić przy jakiej wartości pH występują one w postaci monomerycznej, ponieważ tylko fotouczulacze występujące w formie monomerów mają zdolność wydajnego wytwarzania wysokoutleniających mediów cytotoksycznych. Od stopnia asocjacji zależy efektywność fotouczulaczy. Dla kompleksu $ZnPcOC$, $Al(OH)PcOC$ i $Ga(OH)PcOC$ wartość pH od której dominuje postać monomeryczna tych kompleksów to ok. 7 [**H-2**; **H-3**, **H-8**]. Zatem uzyskałam odpowiednią formę fotouczulaczy do badań biologicznych, które zostały przeprowadzone w buforze PBS (pH=7,4). Pozwala to na zachowanie warunków podobnych do tych, jakie panują w środowisku komórkowym. Położenie maksimum pasma Q (w roztworach o pH>7) znajduje się przy λ_{max} 688nm ($ZnPcOC$); 691,5nm ($Al(OH)PcOC$); 694nm ($Ga(OH)PcOC$). Z uwagi na fakt, że w badaniach biologicznych używa się DMSO jako rozpuszczalnika dla fotosensybilizatorów, wykonałam dla tych kompleksów widma absorpcyjne UV-Vis w DMSO. W zbadanym zakresie stężeń, dominuje także monomeryczna forma tych związków ($ZnPcOC$ i $Ga(OH)PcOC$) [**H-4**; **H-8**]. Ponadto λ_{max} pasma Q w DMSO jest przesunięte batochromowo (nawet o 12nm dla $Ga(OH)PcOC$) względem jego położenia w buforze PBS. Uzyskanie dla

kompleksów MPcOC pasma silnie przesuniętego batochromowo stanowi jedno z kryterium „idealnego” fotouczulacza. Oprócz tego pasmo to powinno mieścić się w czerwonej części widma w tzw. „oknie terapeutycznym (600-850 nm) [30], oraz charakteryzować się wysokim molowym współczynnikiem absorpcji. Dla badanych fotouczulaczy wartości logarytmu molowego współczynnika absorpcji (w DMSO) wynoszą odpowiednio 5,19 dla Ga(OH)PcOC oraz 5,13 dla ZnPcOC.

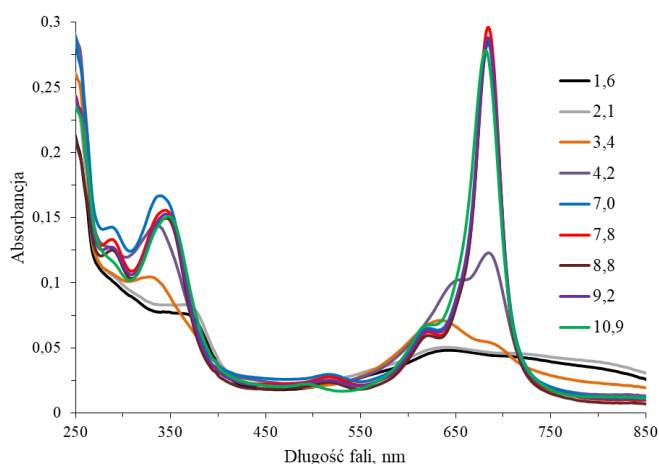
W pracy [H-5] opisałam wpływ czwartorzędowych soli amoniowych na właściwości spektralne oktakarboksyftalocyjaniny cynku. Czwartorzędowe sole amoniowe cechują się aktywnością biologiczną (szczególnie substancje lizosomotropowe) i są od wielu lat badane w terapii przeciwnowotworowej [46]. Wprowadzenie czwartorzędowych soli amoniowych do układów oktakarboksyftalocyjaninowych stanowi nowatorskie podejście, które może prowadzić do powstania materiałów o interesujących właściwościach, szczególnie w kontekście zastosowań w fotokatalizie czy materiałach funkcjonalnych. Przeprowadziłam badania nad wpływem długości łańcuchów węglowodorowych w jonach tetraalkiloamoniowych (tetrametylo-, tetraetylo-, tetrabutyl-) oraz rodzaju anionu (bromek, jodek, chlorek) na widmo UV-Vis wodnych roztworów ZnPcOC. Uzyskane wyniki wykazały, że głównym czynnikiem determinującym zmiany w widmach jest obecność kationów tetraalkiloamoniowych oraz długość ich łańcuchów, natomiast rodzaj anionu (Br^- , Cl^- , I^-) praktycznie nie wywiera istotnego wpływu. Widmo wodnego roztworu ZnPcOC w obecności soli amoniowej wykazuje zmiany w położeniu oraz intensywność pasm w obszarze Q oraz B. Wzrost długości łańcucha w kationie tetraalkiloamoniowym powoduje stopniowe rozpadanie się asocjatów, co w widmie widoczne jest w postaci przesunięcia λ_{max} pasma Q (z 622nm do 642nm) oraz wzrostu intensywności tego pasma. Jednak najbardziej interesujące zmiany w widmach UV-Vis wodnego roztworu ZnPcOC zachodzą w czasie i zależą od odpowiedniego stężenia soli tetrabutylamoniowej ($0,7 \cdot 10^{-2}$ - $2,0 \cdot 10^{-2}$ mol/L). W czasie pojawia się w widmie pasmo silnie przesunięte batochromowo ($\lambda_{\text{max}} = 760$ nm-pasma R), którego intensywność jest ok. 2 razy większa od intensywności pasma dimeru oraz monomeru, rys. 4.



Rys. 4. Zmiany w czasie wywołane obecnością tetrabutylamonowego bromku (TBABr) w widmie absorpcyjnym UV-Vis wodnego roztworu ZnPcOC, $C_{\text{ZnPcOC}}=1 \cdot 10^{-5} \text{ mol/L}$, $C_{\text{TBABr}}=0,01 \text{ mol/L}$ [H-5]

Z analizy widm UV-Vis wynika, że ZnPcOC w wodzie występuje głównie w postaci zasocjowanej, a pH roztworu wodnego tego kompleksu wynosi ok. 5,8 ($C_{\text{ZnPcOC}}=1 \cdot 10^{-5} \text{ mol/L}$) i przy tej wartości pH dysocjacja grup karboksylowych oktakarboksyftalocyjaniny cynku jest nieznaczna [40]. Jeżeli do roztworu ZnPcOC dodałam soli tetrabutylamonowej (tetrabutylamonowy jodek, $c=0,01 \text{ mol/L}$, $\text{pH}=6,2$) nastąpił wzrost pH (do wartości 6,2), w związku z tym dochodzi do stopniowej dysocjacji grup karboksylowych w ZnPcOC. Sądzę, że obecne w ZnPcOC aniony $-\text{COO}^-$ mogą oddziaływać z kationami tetraalkiloamoniowymi, powodując obniżenie symetrii ZnPcOC. To skutkuje pojawieniem się w czasie pasma R.

Monomeryczna forma ftalocyjaniny odgrywa kluczową rolę także w aplikacji tych związków m.in. jako katalizatorów. Monomery oktakarboksyftalocyjaniny żelaza pełnią ważną rolę w katalizowaniu reakcji redoks, gdzie żelazo w strukturze cząsteczki działa jako centrum aktywne, umożliwiające transfer elektronów. Natomiast obecność asocjatów prowadzi do zmniejszenia się liczby centrów aktywnych. Zjawisko asocjacji dla FePcOC opisałam w pracy [H-6], badając wpływ pH na widma absorpcyjne UV-Vis tego związku. W roztworach kwaśnych dominuje forma zasocjowana tego kompleksu, o czym świadczy pojawienie się w widmie UV-Vis poszerzonego pasma w obszarze Q ($\lambda_{\text{max}}=648 \text{ nm}$). Od pH powyżej 7 w roztworze występują głównie monomery FePcOC, na co wskazuje położenie i kształt pasma Q ($\lambda_{\text{max}}=684 \text{ nm}$), (rys. 5).



Rys. 5. Wpływ pH na widmo absorpcyjne UV-Vis roztworu FePcOC ($c=3,6 \cdot 10^{-6}$ mol/L) [H-6]

Na podstawie przeprowadzonych badań mogę stwierdzić, że wpływ skompleksowanego jonu metalu w centrum makropierścienia Pc nie wpływa znacząco na wartość pH, przy której zaczyna dominować postać monomeryczna kompleksów MPcOC. Wzrost pH powoduje stopniową dysocjację podstawników karboksylowych, co przekłada się na wzajemne odpychanie ujemnie naładowanych molekuł. Jon metalu wpływa natomiast na położenie pasma Q. Dla kompleksu Ga(OH)PcOC uzyskałam najbardziej przesunięte w kierunku fal dłuższych położenie tego pasma, zarówno w buforze, jak i w DMSO. Rezultaty eksperymentów dotyczące asocjacji oktakarboksyftalocyjanin podkreślają znaczenie tego zjawiska w kontekście ich właściwości i potencjalnych zastosowań.

4.5. Fotostabilność oktakarboksyftalocyjanin wybranych metali w układach homofazowych [H-2; H-3; H-4; H-5; H-8]

Ważną cechą ftalocyjanin jest odporność na degradację pod wpływem światła. Ma ona istotne znaczenie w różnych obszarach zastosowań, począwszy od technologii do fotomedycyny [47]. W terapii fotodynamicznej, wysoka fotostabilność ftalocyjanin ma fundamentalne znaczenie [48]. Podczas naświetlania, wszystkie fotouczulacze, w mniejszym lub większym stopniu, ulegają degradacji lub chemicznej modyfikacji [49]. W konsekwencji zdegradowane cząsteczki fotouczulacza tracą swoją skuteczność w PDT i nie są w stanie zainicjować reakcji fotodynamicznej.

Ftalocyjaniny są na ogół związkami stabilnymi, jednak niektóre z nich, np. pochodne ftalocyjaniny cynku czy magnezu są wrażliwe na promieniowanie UV [48]. Fotodegradacja ftalocyjanin może być charakteryzowana przez zmniejszanie się intensywności pasma Q i w mniejszym stopniu pasma B.

W pracy [H-2] wykazałam, że kompleks ZnPcOC w buforze fosforanowym pH =7,0 jest wrażliwy na działanie promieniowania UV ($\lambda_{\max}=366$ nm, $I=170$ $\mu\text{W}/\text{cm}^2$). Analiza

krzywych kinetycznych pokazuje, że oktakarboksyftalocyjanina cynku jest stabilna, gdy jest przechowywana w ciemności. Jednak absorbancja głównego pasma Q ($\lambda_{\max}=688\text{nm}$) stopniowo maleje w próbkach wystawionych na działanie światła UV i światła dziennego. W przypadku próbki poddanej działaniu światła UV spadek absorbancji jest znacznie szybszy. Wartość obserwowanej stałej szybkości reakcji k_e , w przypadku roztworów naświetlanych światłem UV wynosi $21,9 \cdot 10^{-3} [1/\text{min}]$ i jest około trzy razy większa niż dla próbek naświetlanych światłem dziennym ($k_e = 7,34 \cdot 10^{-3} [1/\text{min}]$).

Biorąc pod uwagę zastosowanie MPcOC jako fotosensybilizatorów w terapii PDT, wiadomo, że porfiryny lub ftalocyjaniny są transportowane do tkanek docelowych m.in. przez albuminę surowicy ludzkiej. Są one białkami wiążącymi większość leków i jako główne, rozpuszczalne składniki białkowe układu krążenia, odgrywają ważną rolę w transporcie wielu ligandów egzogennych i endogennych. Dlatego zrozumienie oddziaływania albuminy z MPcOC jest kluczowe przy projektowaniu bezpiecznych leków i skutecznych ich dawek. Ponadto dany fotosensybilizator powinien cechować się odpowiednią trwałością w obecności albuminy.

Badania wykazały, że obecność wybranych aminokwasów lub albuminy w roztworze wodnym ($\text{pH}=7,0$) zwiększa fotostabilność monomerycznej formy ZnPcOC [**H-2**]. Po napromieniowaniu światłem UV roztworu ZnPcOC zawierającego glicynę obserwowałam dwukrotny spadek stałej szybkości fotodegradacji ZnPcOC, a *L*-histydyna zmniejsza stałą szybkości prawie trzykrotnie w porównaniu do roztworów nie zawierających badanych aminokwasów. Natomiast dodanie albuminy do roztworu ZnPcOC powoduje dwukrotny spadek stałej szybkości k_e w stosunku do roztworu ZnPcOC bez albuminy. Dla próbek eksponowanych na światło UV wartość stałych kinetycznych k_e zmniejszają się w obecności aminokwasów w roztworze ZnPcOC zgodnie z następującą kolejnością: *L*-cysteina > albumina $\cong$ glicyna > *L*-seryna > *L*-tryptofan > *L*-histydyna. Zwiększoną fotostabilność oktakarboksyftalocyjaniny cynku w obecności wybranych aminokwasów lub albuminy obserwowałam również dla próbek poddanych działaniu światła dziennego. Wartość stałej k_e jest niższa i zmienia się w następującej kolejności: *L*-cysteina > glicyna > albumina > *L*-seryna > *L*-tryptofan > *L*-histydyna. Największy wzrost fotostabilności ZnPcOC spowodowała obecność aminokwasów aromatycznych.

Naświetlanie promieniowaniem UV nie jest idealne w kontekście terapii fotodynamicznej. Choć promieniowanie ultrafioletowe ma zdolność inicjowania reakcji fotochemicznych, w tym generowania tlenu singletowego, ma także szereg wad w kontekście medycznym, zwłaszcza w PDT. Dlatego w perspektywie nowoczesnej terapii fotodynamicznej

unika się promieniowania UV na rzecz bezpieczniejszych i bardziej efektywnych długości fal w zakresie widzialnym i podczerwonym.

W pracy **[H-3]**, kontynuując badania nad wzajemnymi oddziaływaniami oktakarboksyftalocyjaniny glinu z aminokwasami lub albuminą, zdecydowałam się naświetlać próbki światłem czerwonym o długości fali (lampa LED, $\lambda_{\max.} = 685 \text{ nm}$, $I = 6,4 \text{ mW/cm}^2$), która współgra z maksimum absorpcji fotouczulacza. W buforze fosforanowym ($\text{pH} = 8,0$) Al(OH)PcOC jest stabilna w świetle dziennym, natomiast naświetlanie światłem czerwonym powoduje, w miarę upływu czasu, nieznaczny rozkład tego związku, który objawia się zmniejszeniem intensywności głównego pasma Q ($\lambda_{\max} = 691,5 \text{ nm}$), pasma Soreta ($\lambda_{\max} = 360 \text{ nm}$) oraz Q_{vib} ($\lambda_{\max} = 621,5 \text{ nm}$). Naświetlanie nie wpływa natomiast na kształt oraz położenie poszczególnych pasm. Obecność aminokwasów lub albuminy w roztworze zawierającym Al(OH)PcOC powoduje następujące zwiększenie fotostabilności: $L\text{-seryna} < \text{glicyna} < \text{albumina} < L\text{-cysteina} < L\text{-histydyna} < L\text{-tryptofan}$.

Fotostabilność kompleksu Ga(OH)PcOC w obecności wybranych aminokwasów lub albuminy nie została opisana w publikacji, stanowiącej osiągnięcie naukowe mojego wniosku habilitacyjnego. Jednakże badania w tym zakresie zostały przeprowadzone i opisane w pracy doktorskiej Marty Kliber-Jasik, w której pełniłam funkcję promotora pomocniczego. Ponadto wyniki badań dla tego kompleksu zostały zaprezentowane w formie posteru i przedstawione na 3rd Polish-Taiwanese Conference „From Molecular Modeling to Nano- and Biotechnology” w Taipei (27- 29.06.2016 r). Wyniki, jakie uzyskałam dla tego związku są podobne do tych uzyskanych dla ZnPcOC czy Al(OH)PcOC . Aminokwasy lub albumina obecne w roztworze Ga(OH)PcOC stabilizują ten kompleks, a wyznaczone wartości k_e zmniejszają się w kolejności: $L\text{-seryna} > \text{glicyna} > \text{albumina} > L\text{-cysteina} > L\text{-histydyna} > L\text{-tryptofan}$.

W pracach **[H-4]** i **[H-8]** opisałam wyniki badań fotostabilności MPcOC w warunkach takich samych, jak podczas naświetlania fotouczulaczy w komórkach. Zatem zarejestrowałam widma absorpcyjne UV-Vis trzech kompleksów: ZnPcOC , Al(OH)PcOC i Ga(OH)PcOC przed i bezpośrednio po naświetlaniu światłem czerwonym ($\lambda_{\max.} = 685 \text{ nm}$) o różnych dawkach promieniowania (2,5-7,5 J/cm^2). Ponadto wykonałam ponownie widma absorpcyjne UV-Vis po upływie 2, 4 oraz 24 godzin od momentu naświetlania podanymi dawkami światła. Roztwory trzech fotouczulaczy przygotowałam w DMSO, a pomiary przeprowadzałam w temperaturze 37 °C **[H-4; H-8]**. Przygotowany eksperyment chemiczny został zaplanowany w ścisłej korelacji z eksperymentem biologicznym, z uwzględnieniem naświetlania komórek światłem o odpowiedniej długości fali, w takich samych odstępach czasowych (2, 4, 24 h). Oba eksperymenty pozwoliły na monitorowanie zmian zachodzących w komórkach oraz ocenę

skuteczności działania fotouczulaczy, co umożliwiło uzyskanie spójnych i powtarzalnych wyników.

Wyniki dla kompleksu ZnPcOC zostały opisane w pracy [H-4], dla Ga(OH)PcOC w pracy [H-8]. Natomiast uzyskane rezultaty dla oktakarboksyftalocyjaniny glinu przedstawiłam w formie wystąpienia posterowego pn. *“Novel aluminium phthalocyanines as potential pro-oxidative and pro-apoptotic drugs against melanoma Me45 cancer cells”* podczas międzynarodowej konferencji IX Gliwice Scientific Meetings (Gliwice, 20-21.11.2015 r.). Absorbancje głównego pasma Q wraz z jego położeniem dla wszystkich trzech badanych kompleksów MPcOC, przed i po naświetlaniu różnymi dawkami promieniowania umieściłam w tabeli 1.

Tabela 1. Położenia maksimum absorpcji oraz intensywność pasma Q badanych MPcOC ($c = 5 \cdot 10^{-6}$ mol/L) w DMSO przed i po naświetlaniu, w zależności od dawki promieniowania światła o $\lambda_{\text{max.}} = 685$ nm [H-4; H-8]

Kompleks	Dawka [J/cm ²]	λ_{max} , nm (Absorbancja)				
		przed	po	2h po	4 h po	24 h po
		naświetlaniu				
ZnPcOC	2,5	693,5 (0,658)	693,0 (0,643)	693,0 (0,641)	693,0 (0,642)	693,5 (0,644)
	4,5	693,5 (0,648)	692,5 (0,631)	692,5 (0,628)	692,5 (0,629)	692,5 (0,630)
	7,5	693,0 (0,649)	692,5 (0,624)	692,5 (0,623)	692,5 (0,628)	693,0 (0,633)
Al(OH)PcOC	2,5	700,5 (0,788)	700,0 (0,778)	700,0 (0,780)	700,5 (0,780)	700,5 (0,781)
	4,5	700,5 (0,804)	700,5 (0,776)	702,0 (0,799)	702,5 (0,802)	703,0 (0,813)
	7,5	700,0 (0,804)	700,0 (0,758)	700,0 (0,778)	700,0 (0,778)	701,0 (0,778)
Ga(OH)PcOC	2,5	697,5 (0,867)	697,0 (0,831)	697,5 (0,861)	698,0 (0,864)	697,5 (0,871)
	4,5	697,0 (0,874)	698,0 (0,815)	698,0 (0,861)	698,5 (0,863)	698,0 (0,870)
	7,5	697,5 (0,882)	696,5 (0,790)	697,5 (0,856)	697,5 (0,859)	697,5 (0,871)

Oktakarboksyftalocyjaniny wybranych metali wykazują odporność na fotodegradację pod wpływem światła, co zapewnia ich stabilność w trakcie procesu naświetlania. Dzięki temu ich efektywność w generowaniu reaktywnych form tlenu jest wysoka, a ryzyko rozkładu fotouczulacza podczas leczenia niewielkie. Jak wynika z danych zamieszczonych w tabeli 1, zmiana stężenia fotouczulacza wynosi kilka procent i może być wynikiem kilku czynników, które niekoniecznie oznaczają degradację lub utratę aktywności fotouczulacza. Prawdopodobnie w trakcie naświetlania MPcOC, mogą zachodzić reakcje fotochemiczne, które prowadzą do powstania reaktywnych form tlenu (np. tlenu singletowego). Te z kolei mogą oddziaływać z cząsteczkami fotouczulacza lub innymi reagentami, powodując ich rozpad lub przekształcenie.

Ponadto w pracy [H-8] zaprezentowałam wyniki dotyczące fotostabilności Ga(OH)PcOC w PBS (temp. 37°C), tabela 2. Eksperyment przeprowadziłam analogicznie jak

w DMSO, ale fotouczulacz rozpuściłam w PBS. Uzyskane wyniki potwierdziły stabilność tego kompleksu podczas naświetlania różnymi dawkami światła czerwonego. W przypadku dawki $2,5 \text{ J/cm}^2$ i $4,5 \text{ J/cm}^2$ po 24 godzinach absorbancja pasma Q zmniejszyła się o około 6-7% w porównaniu z wartością początkową. W przypadku dawki $7,5 \text{ J/cm}^2$ spadek ten wyniósł około 10%.

Tabela 2. Położenia maksimum absorpcji oraz intensywność pasma Q badanej Ga(OH)PcOC ($c = 5 \cdot 10^{-6} \text{ mol/L}$) w PBS ($\text{pH}=7,4$) przed i po naświetlaniu, w zależności od dawki promieniowania światła o $\lambda_{\text{max}} = 685 \text{ nm}$ [H-9]

Kompleks	Dawka [J/cm ²]	λ_{max} , nm (Absorbancja)				
		przed	bezpośrednio po	2 h po	4 h po	24 h po
		naświetlaniu				
Ga(OH)PcOC	2,5	694,5 (1,076)	694,5 (1,030)	695,0 (1,012)	695,0 (1,012)	695,0 (1,011)
	4,5	694,5 (1,087)	694,5 (1,020)	695,0 (1,006)	695,0 (1,006)	695,0 (1,012)
	7,5	694,5 (1,088)	694,5 (0,996)	695,0 (0,981)	695,0 (0,981)	695,0 (0,980)

Podsumowując ten etap badań, mogę stwierdzić, że zsyntezowane kompleksy rozpuszczalnych ftalocyjanin z diamagnetycznymi jonami metali (Zn^{2+} , Al^{3+} , Ga^{3+}) charakteryzują się wystarczającą stabilnością podczas naświetlania lampą LED. Wyniki te potwierdzają ich potencjał w charakterze fotouczulaczy, wskazując na możliwość efektywnego zastosowania w procesach wymagających trwałości fotochemicznej, takich jak terapia fotodynamiczna. Stabilność tych kompleksów podczas naświetlania stanowi istotny element oceny ich przydatności w dalszych badaniach biologicznych i aplikacjach medycznych.

Jak opisałam wcześniej, w pracy [H-5] wykazałam, że w obecności soli tetrabutylamoniowej w roztworze ZnPcOC tworzy się w czasie forma tego kompleksu, z pasmem R ($\lambda_{\text{max}} = 760 \text{ nm}$). Naświetlanie lampą LED (dawka promieniowania $4,5 \text{ J/cm}^2$) tego roztworu nie powoduje znacznych zmian absorbancji dla tego pasma (po 160 min. absorbancja zmienia się o ok. 2%). Wyniki tych badań wskazują, że połączenie ZnPcOC z czwartorzędowymi solami amoniowymi otwiera nowe możliwości w zakresie projektowania materiałów fotofunkcjonalnych. Ponadto, uzyskane modyfikacje mogą wpłynąć na właściwości fotochemiczne, takie jak absorpcja w zakresie światła czerwonego, oraz wydajność generowania tlenu singletowego. Zatem w dalszej perspektywie badań chciałabym zrealizować pomiary biologiczne m.in. wobec komórek linii czerniaka ludzkiego Me45, aplikując w komórkach ZnPcOC w postaci roztworu, w widmie którego obecne jest pasmo R przy $\lambda_{\text{max}} = 760 \text{ nm}$.

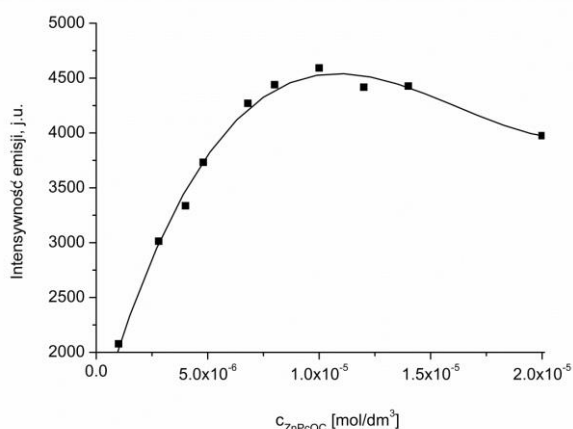
4.6. Widma emisyjne oktakarboksyftalocyjanin metali [H-1; H-4; H-5; H-8]

W badaniach ftalocyjanin od lat stosowana jest również spektroskopia fotoluminescencji. Zjawisko emisji promieniowania przez MPcOC jest jednym z procesów, które są związane ze zdolnością wzbudzonej molekuly do uczestniczenia w różnych przejściach elektronowych. Dzięki analizie widm emisyjnych można uzyskać dodatkowe informacje dotyczące np. zjawiska asocjacji i uzupełnić dane otrzymane z widm absorpcyjnych UV-Vis [50,51]. Porównanie widma emisyjnego kompleksu ftalocyjaniny z metalem z widmem absorpcyjnym pokazuje, że pasmo fluorescencji jest przesunięte batochromowo względem pasma absorpcji i jest jego lustrzanym odbiciem [H-1]. Analizując wyniki literaturowe opisane w pracy [H-1], dotyczące wpływu rozpuszczalnika na położenie głównego pasma Q, w widmach absorpcyjnych i emisyjnych ZnPcOC, zauważyłam, że zmiana środowiska ma wpływ zarówno na położenie pasma Q w widmach absorpcyjnych, jak i emisyjnych. Pasma emisji jest przesunięte w stronę długofalową w porównaniu do pasma absorpcji (o ok. 8-16 nm).

W pracy [H-4] opublikowałam widma emisyjne ZnPcOC w DMSO, natomiast w pracy [H-8] przedstawiłam widma emisyjne Ga(OH)PcOC zarejestrowane zarówno w DMSO, jak i PBS. Dla kompleksu Al(OH)PcOC wyniki z pomiarów widm emisyjnych zostały zaprezentowane („*Novel aluminium phthalocyanines as potential pro-oxidative and pro-apoptotic drugs against melanoma Me45 cancer cells*”) podczas międzynarodowej konferencji IX Gliwice Scientific Meetings (Gliwice, 20-21.11.2015r.). Monomery ftalocyjanin z takimi jonami metali jak np. Zn^{2+} , Al^{3+} , czy Ga^{3+} wykazują silną fluorescencję. Zatem, mając na uwadze zastosowanie badanych kompleksów w terapii PDT, zarejestrowałam widma emisyjne tych kompleksów w DMSO oraz w PBS [H-4; H-8].

Zarówno w DMSO, jak i w buforze PBS kompleksy badanych MPcOC wykazują typową dla tych związków fluorescencję czerwoną. W DMSO przy długości fali 706 nm (dla ZnPcOC); 712 nm (dla Al(OH)PcOC) i 714 nm (dla Ga(OH)PcOC). Natomiast w PBS-odpowiednio: 704 nm (dla ZnPcOC); 706 nm (dla Al(OH)PcOC) i 707,5 nm (dla Ga(OH)PcOC). Porównując położenia pasm emisji dla MPcOC można zauważyć, że w DMSO, widma fluorescencyjne są przesunięte batochromowo o kilka nanometrów w porównaniu do położenia pasm emisji w buforze PBS. Natomiast, w obu środowiskach, najsilniej przesunięte w kierunku dłuższych fal jest pasmo emisji oktakarboksyftalocyjaniny galu. Szereg ten można przedstawić następująco: $ZnPcOC < Al(OH)PcOC < Ga(OH)PcOC$. Większe przesunięcie pasma emisji oktakarboksyftalocyjaniny galu w kierunku dłuższych fal należy przypisać właściwościom jonu centralnego, np. promień jonowy, struktura elektronowa, oddziaływania metal-grupa hydroksylowa.

Znanych jest bowiem wiele procesów, które powodują obniżenie fluorescencji i nazywamy je procesami wygaszania. Do najważniejszych czynników, które powodują wygaszanie fluorescencji w roztworach należą: natura rozpuszczalnika, lepkość rozpuszczalnika, temperatura roztworu, stężenie substancji luminezującej [52]. W przypadku badanych przeze mnie roztworów MPcOC, czynnikiem, który powodował wygaszanie fluorescencji było stężenie substancji luminezującej. Wobec tego, w kolejnym etapie pracy zbadalam wpływ stężenia MPcOC (w zakresie od $1 \cdot 10^{-6}$ do $2 \cdot 10^{-5}$ mol/L) w DMSO (oraz PBS) na intensywność emisji tych związków. Na rysunku 6 przedstawiłam uzyskaną zależność intensywności pasma luminescencji od stężenia oktakarboksyftalocyjaniny cynku w DMSO (dla dwóch pozostałych kompleksów MPcOC zależność $I=f(c)$ wykazuje podobny przebieg). Można zauważyć, że otrzymana zależność nie jest prostoliniowa. Dla wszystkich zbadanych MPcOC, wartość intensywności emisji wzrasta wraz ze wzrostem stężenia do pewnej wartości, natomiast dalszy jego wzrost powoduje spadek intensywności luminescencji. Zatem można wyznaczyć wartość stężenia MPcOC odpowiadającą maksymalnej intensywności emisji, po której następuje stopniowe jej zmniejszanie.



Rys. 6. Wpływ stężenia ZnPcOC w DMSO na intensywność emisji, $\lambda_{\text{emisji}} = 706$ nm [H-4]

Dla każdego kompleksu rozpuszczonego w DMSO wyznaczyłam wartości stężeń, przy których występuje maksymalna intensywność luminescencji ftalocyjanin. Powyżej tych stężeń następuje wygaszanie fluorescencji (dla $\text{Ga}(\text{OH})\text{PcOC}$ $5 \cdot 10^{-6}$ mol/L [H-8], natomiast dla ZnPcOC $1 \cdot 10^{-5}$ mol/L [H-4]). W buforze PBS zależności $I=f(c)$ dla wszystkich zbadanych MPcOC ma podobny przebieg jak w DMSO. Również w przypadku $\text{Ga}(\text{OH})\text{PcOC}$ stężenie, przy którym następuje wygaszanie fluorescencji wynosi $5 \cdot 10^{-6}$ mol/L, [H-8]. Ponadto wspólnie z Doktorantką wyznaczyłam wydajności kwantowe fluorescencji (dane niepublikowane). Wszystkie trzy potencjalne fotouczulacze (ZnPcOC , $\text{Ga}(\text{OH})\text{PcOC}$, $\text{Al}(\text{OH})\text{PcOC}$) posiadają wartości kwantowej wydajności fluorescencji, które mieszczą się w przedziale 0,16–0,25.

Uzyskane wyniki potwierdzają możliwość wykorzystania ich w PDT i nie wykluczają wydajnego generowania reaktywnych form tlenu przez te związki.

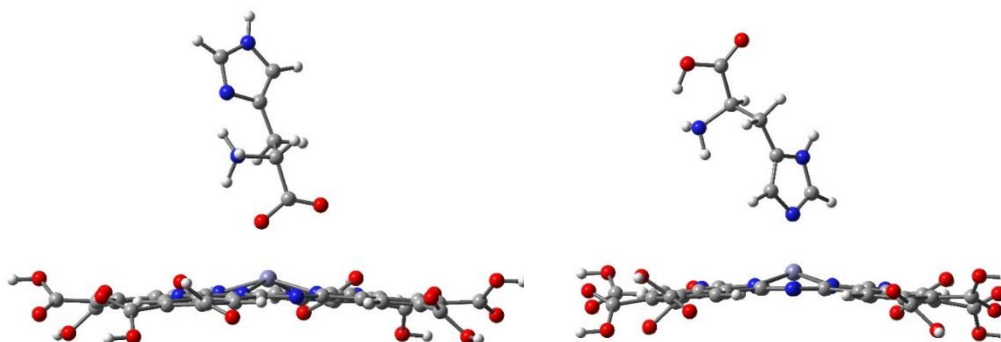
W moich badaniach skupiałam się na analizie trzech obiecujących fotouczulaczy, które mogą znaleźć zastosowanie w PDT. Jako modelowy układ do badania nowych kierunków wykorzystywałam kompleks ZnPcOC , który pozwala na systematyczne analizowanie wpływu różnych czynników. W ramach dalszych badań opisanych w pracy [H-5], skoncentrowałam się na wpływie czwartorzędowych soli amoniowych na widma absorpcyjne UV-Vis roztworu ZnPcOC , co stanowi ważny krok w poszukiwaniu „idealnego” fotosensybilizatora. Jak opisałam wcześniej, przy odpowiednim stężeniu soli ($0,7 \cdot 10^{-2}$ - $2,0 \cdot 10^{-2}$ mol/L) w roztworze otrzymałam pasmo tego kompleksu, silnie przesunięte batochromowo (pasmo R), który dodatkowo wykazuje właściwości fluorescencyjne. W przypadku dodania jodku tetrabutylamonowego do roztworu ZnPcOC położenie pasma emisji uzyskałam przy $\lambda_{\text{max}} = 704\text{-}706$ nm. Zauważyłam, że intensywność emisji wzrasta przy zwiększeniu stężenia soli (do $0,012$ mol/L), jednak jej nadmiar ($0,014$ mol/L) powoduje spadek intensywności emisji.

4.7. Modelowanie molekularne kompleksów oktakarboksyftalocyjanin metali z aminokwasami [H-2; H-3]

Przedstawione w pracy [H-2] i [H-3] wyniki eksperymentalne wyraźnie pokazują, że fototostabilność kompleksów MPcOC wzrasta w obecności aminokwasów. Aby wyjaśnić sposób oddziaływania tych związków z badanymi MPcOC , Doktorantka, której byłam promotorem pomocniczym, przeprowadziła modelowanie metodami DFT właściwości strukturalnych i spektroskopowych kompleksów MPcOC z wybranymi aminokwasami (glicyna, *L*-seryna, *L*-cysteina, *L*-histydyna), zarówno w fazie gazowej, jak i w wodzie.

Założyliśmy że możliwe są dwa typy układów MPcOC – aminokwas: kompleksy aksjalne lub ekwatorialne. Kompleksy aksjalne powstają na skutek oddziaływania pomiędzy jonem metalu centralnego ftalocyjaniny a wolną parą elektronową atomu tlenu grupy $-\text{COO}^-$ aminokwasu. Natomiast kompleksy ekwatorialne są stabilizowane przez wiązanie wodorowe utworzone pomiędzy grupą karboksylową oktakarboksyftalocyjaniny metalu i grupą karboksylową $-\text{COOH}$ lub aminową $-\text{NH}_2$ pochodzącą od aminokwasu. W przypadku kompleksów z *L*-histydyną uwzględniliśmy również możliwość oddziaływania ftalocyjaniny z atomem azotu znajdującym się w łańcuchu bocznym aminokwasu. Obliczenia pozwoliły na określenie wpływu aminokwasów na strukturę ftalocyjanin oraz na oszacowanie energii oddziaływania badanych fotouczulaczy z wybranymi aminokwasami.

Przykładowe struktury dwóch aksjalnych kompleksów utworzonych pomiędzy ZnPcOC i *L*-histydyną prezentowane są na rys. 7 [H-2].



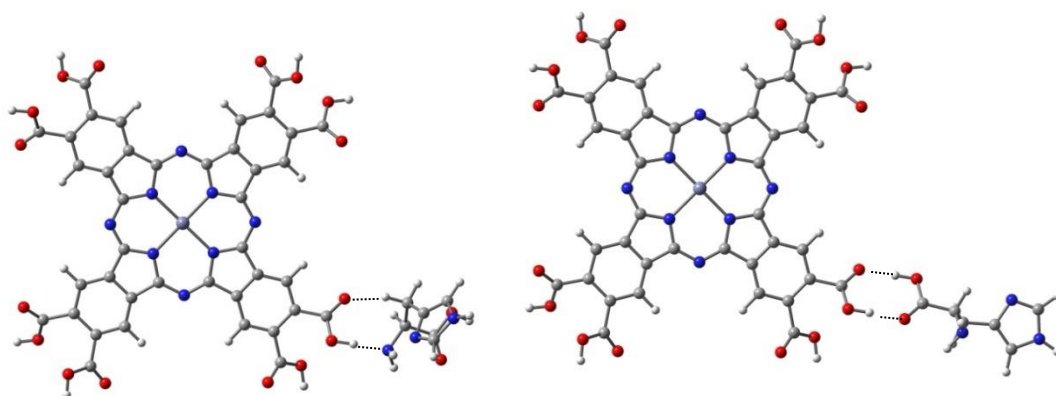
Rys. 7. Struktury dwóch typów aksjalnych kompleksów ZnPcOC – *L*-histydyna otrzymane przy zastosowaniu metody obliczeniowej B3LYP/6-31G(d) [H-2]

W przypadku ZnPcOC, wyznaczone energie oddziaływania kompleksów aksjalnych w fazie gazowej mieszczą się w przedziale 25–32 kcal/mol. Odległość między atomem cynku i atomem tlenu z grupy karboksylowej aminokwasów zmienia się w zakresie od 2,05 do 2,09 Å i jest odwrotnie proporcjonalna do energii oddziaływania. Najsilniejszą interakcję i najkrótszą odległość $\text{Zn}\cdots\text{O}$ zaobserwowano dla kompleksu z *L*-histydyną.

Powstawanie aksjalnego adduktu ZnPcOC – aminokwas znacznie zmienia symetrię molekularną cząsteczki ftalocyjaniny (rys. 7). Mianowicie, jon cynku jest „wyciągnięty” z płaszczyzny pierścienia ftalocyjaniny w kierunku aminokwasu i wiązania $\text{Zn}-\text{N}$ stają się dłuższe (wzrastają wraz ze wzrostem wartości energii interakcji). W konsekwencji zmienia się również długość wiązań $\text{C}-\text{N}$ w makrocyklu ftalocyjaniny. Takie deformacje wskazują raczej na osłabienie struktury ftalocyjaniny i nie wyjaśniają obserwowanego w eksperymencie wzrostu fotostabilności pod wpływem aminokwasów.

Dla układów zoptymalizowanych w otoczeniu wody, energia oddziaływania MPcOC-aminokwas znacznie się zmniejszyła się do około 35 % wartości uzyskanej dla próżni. Zmniejszyła się także odległość między jonem Zn i atomem tlenu z anionu $-\text{COO}^-$ aminokwasu (ok. 4%). Jednocześnie silniej wysuwa się atom Zn z płaszczyzny pierścienia ftalocyjaniny.

Możliwe jest również powstawanie kompleksów ekwatorialnych, które tworzą się w wyniku wiązania wodorowego pomiędzy grupą karboksylową ftalocyjaniny i grupą karboksylową lub aminową pochodzącą od aminokwasu. Na rysunku 8 przedstawiłam struktury takich kompleksów z *L*-histydyną. Utworzone wiązanie wodorowe pomiędzy ZnPcOC i aminokwasami nie zmienia struktury i gęstości elektronowej w centrum pierścienia ftalocyjaniny, a zatem nie powinno mieć wpływu na jej właściwości spektralne.



Rys. 8. Struktury dwóch typów ekwatorialnych kompleksów ZnPcOC – *L*-histydyna obliczonych przy użyciu metody B3LYP/6-31G(d). Wiązania wodorowe są zaznaczone liniami przerywanymi [H-2]

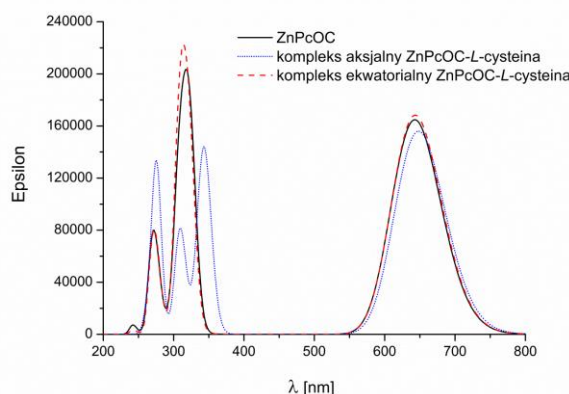
Z obliczeń przeprowadzonych w fazie gazowej wynika, że energia oddziaływania w kompleksach ekwatorialnych ZnPcOC–aminokwas utworzonych przez dwa wiązania wodorowe pomiędzy grupami karboksylowymi obu molekuł wynosi ok. 19 kcal/mol, niezależnie od rodzaju aminokwasu. Natomiast energie wiązania dla kompleksów ekwatorialnych ZnPcOC–aminokwas utworzonych w wyniku wiązań wodorowych pomiędzy grupą karboksylową ftalocyjaniny i grupą aminową aminokwasu wynoszą od około 13 do 18 kcal/mol. Podobnie jak w przypadku kompleksów aksjalnych najsilniejsze oddziaływanie występuje pomiędzy ZnPcOC i *L*-histydyną.

Wpływ wody na właściwości kompleksów ekwatorialnych wyraźnie różni się od tego w kompleksach aksjalnych. Środowisko polarne wzmacnia wiązania wodorowe utworzone pomiędzy grupą karboksylową pochodzącą od ZnPcOC i grupą karboksylową lub aminową pochodzącą od aminokwasów.

W fazie gazowej, energie oddziaływania w kompleksach aksjalnych są większe niż w odpowiednich kompleksach ekwatorialnych o ok. 5–12 kcal/mol. Jednak w przypadku struktur obliczonych w otoczeniu wody, wartości uzyskanych energii oddziaływań w obu typach kompleksów są do siebie bardzo zbliżone. Oznacza to, że badając oddziaływanie molekuly ZnPcOC z aminokwasami należy rozważyć możliwość tworzenia się kompleksów ekwatorialnych.

Na podstawie w pełni zoptymalizowanej struktury oktakarboksyftalocyjaniny cynku i jej dwóch kompleksów (aksjalnego i ekwatorialnego) z wybranym aminokwasem: *L*-cysteiną, Doktorantka przeprowadziła obliczenia w celu określenia ich widm absorpcyjnych UV–Vis

(rys. 9). Obliczenia przewidują występowanie w widmie dwóch intensywnych przejść elektronowych dla ZnPcOC przy $\lambda_{\text{max}} = 645 \text{ nm}$ i 322 nm , co jest w dobrej zgodności z uzyskanymi widmami eksperymentalnymi. Widmo UV–Vis kompleksu ekwatorialnego ZnPcOC z *L*-cysteiną jest prawie identyczne z widmem ZnPcOC. Natomiast w przypadku widma UV–Vis otrzymanego dla kompleksu aksjalnego zaobserwowałyśmy rozszczępienie pasma Soreta, podczas gdy efekt ten nie jest obserwowany w widmach eksperymentalnych.

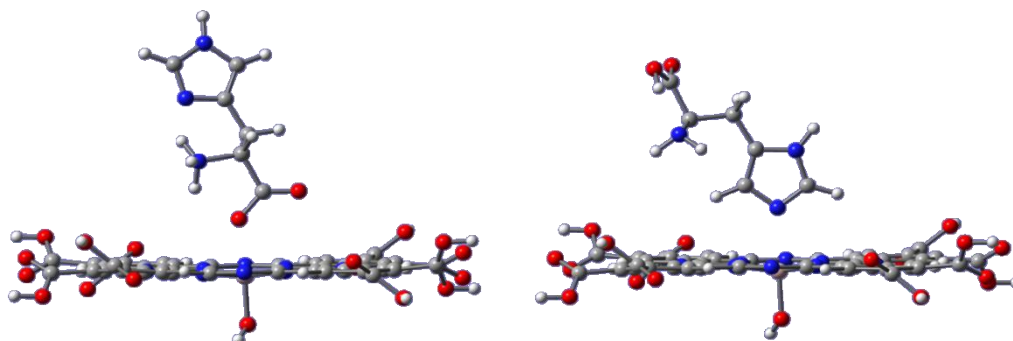


Rys. 9. Widma absorpcyjne UV-Vis ZnPcOC i jej kompleksu aksjalnego oraz ekwatorialnego z *L*-cysteiną obliczone przy użyciu metody TD-DFT/CAM-B3LYP/6-31G(d) [H-2]

Nieco inny od opisanego dla ZnPcOC jest wpływ oddziaływania z aminokwasami w przypadku Al(OH)PcOC, co wynika z obecności w tej cząsteczce aksjalnej grupy OH i innej geometrii centrum ftalocyjaniny, rys 10 [H-3]. W izolowanej molekuale Al(OH)PcOC jon glinu jest „wyciągany” z płaszczyzny pierścienia ftalocyjaniny, w wyniku oddziaływania z grupą –OH. Oddziaływanie metalu centralnego z jonem -COO^- aminokwasu powoduje „wciągnięcie” atomu glinu w kierunku środka makrocyklu. W konsekwencji odległość jonu Al od płaszczyzny pierścienia ftalocyjaninowego jest wyraźnie mniejsza oraz maleje wraz ze wzrostem energii oddziaływania. Zarówno w przypadku obliczeń przeprowadzonych w fazie gazowej, jak i w wodzie, najkrótsza odległość była obserwowana dla kompleksu z *L*-histydyną. W tym przypadku oddziaływania aksjalne z aminokwasami powodują utworzenie nieco bardziej płaskiej struktury makrocyklu Al(OH)PcOC.

W przypadku oktakarboksyftalocyjaniny glinu energia oddziaływania pomiędzy Al(OH)PcOC i aminokwasami w kompleksach aksjalnych w próżni mieści się w zakresie 15–24 kcal/mol. Jon glinu i atom tlenu (z jonu -COO^- aminokwasu) znajdują się w odległości 2,18 – 2,08 Å, która zmniejsza się wraz ze wzrostem energii oddziaływania, najkrótsza odległość Al...O i najsilniejsze oddziaływanie dotyczą adduktu z *L*-histydyną. Natomiast środowisko wodne zmniejsza siłę wiązania Al–OH i umożliwia tworzenie silniejszego kontaktu

z aminokwasem. W otoczeniu wody energia oddziaływania Al(OH)PcOC – aminokwas wzrasta o kilka kcal/mol i mieści się w zakresie od 24 do 26 kcal/mol. W kompleksie utworzonym pomiędzy Al(OH)PcOC i atomem azotu w łańcuchu bocznym *L*-histydyny, energia ta wzrasta do 15 kcal/mol.



Rys. 10. Struktury dwóch typów aksjalnych kompleksów Al(OH)PcOC – *L*-histydyna otrzymane przy użyciu metody B3LYP/6-31G(d) [H-3]

Innym możliwym typem układów Al(OH)PcOC – aminokwas były asocjaty utworzone przez wiązania wodorowe pomiędzy grupami karboksylowymi Al(OH)PcOC i grupami aminowymi -NH_2 lub karboksylowymi -COOH pochodzącymi od aminokwasów. Uzyskane wyniki DFT wskazują, że powstawanie takich kompleksów ekwatorialnych pomiędzy Al(OH)PcOC i aminokwasami nie zmienia właściwości spektralnych makrocyklu. Można zatem stwierdzić, że właściwości spektralne tego typu kompleksów powinny być prawie takie same jak wolnej molekuly ftalocyjaniny. Kompleksy ekwatorialne, powstające w wyniku wiązania wodorowego pomiędzy grupą karboksylową Al(OH)PcOC a grupą karboksylową lub aminową aminokwasu, charakteryzują się wartościami energii oddziaływania oraz parametrami geometrycznymi tych wiązań wodorowych (zarówno w fazie gazowej jak i środowisku wodnym) podobnymi do obserwowanych w przypadku ZnPcOC.

Przewidywane na podstawie obliczeń DFT energie oddziaływań pomiędzy molekułami Al(OH)PcOC i aminokwasów w obu typach kompleksów (aksjalnych i ekwatorialnych) w fazie gazowej są podobne. Co ciekawe, w wodnym środowisku, te energie w kompleksach aksjalnych są wyższe o ok. 5 kcal/mol w porównaniu do kompleksów ekwatorialnych. Należy jednak zauważyć, że nie tylko czynnik energetyczny ma wpływ na tworzenie kompleksów Al(OH)PcOC z aminokwasami, ale także prawdopodobnie istotny jest czynnik entropii. Wydaje się, że wymagania steryczne są znacznie bardziej rygorystyczne w przypadku kompleksów aksjalnych (zwłaszcza biorąc pod uwagę, że jon glinu jest wyciągany

z płaszczyzny pierścienia ftalocyjaniny przez grupę –OH). Z drugiej strony, peryferyjne grupy karboksylowe są łatwiej dostępne i mogą wchodzić w interakcje zarówno z grupami karboksylowymi, jak i aminowymi pochodzącymi od aminokwasów. Poza tym, Al(OH)PcOC może wiązać aksjalnie tylko jedną molekułę aminokwasu, w przeciwieństwie do kompleksów ekwatorialnych, gdzie jest możliwość utworzenia wiązań wodorowych przez osiem grup karboksylowych.

Aby określić wpływ oddziaływania z aminokwasami na właściwości optyczne oktakarboksyftalocyjaniny glinu, Doktorantka przeprowadziła obliczenia widm UV-Vis dla Al(OH)PcOC oraz jej dwóch kompleksów (aksjalnego i ekwatorialnego) z *L*-seryną. Uzyskane wyniki wykazały, że w przypadku samej Al(OH)PcOC obecne są dwa intensywne pasma o maksimach przy 668 nm i 314 nm, których położenia dobrze odzwierciedlają dane eksperymentalne. Z kolei obliczenia dla kompleksu aksjalnego ujawniły rozszczepienie pasma Soret i wyraźne hipsochromowe przesunięcie pasma Q, czego jednak nie zaobserwowaliśmy w widmach doświadczalnych.

Wyniki modelowania molekularnego kompleksu Ga(OH)PcOC z aminokwasami Doktorantka przedstawiła w formie wystąpienia posterowego na konferencji Modeling and Design of Molecular Materials 2016 (Trzebnica, 26-30.06.2016 r.): *Interactions of amino acids with selected phthalocyanines. DFT study*. Uzyskane wyniki wykazują znaczące podobieństwo do danych uzyskanych dla opisanego wcześniej kompleksu Al(OH)PcOC, zarówno pod względem charakteru oddziaływań, jak i obliczonych parametrów geometrycznych. Sugeruje to, że oba układy charakteryzują się zbliżonymi właściwościami strukturalnymi w oddziaływaniu z aminokwasami.

4.8. Ocena efektów fotouczulaczy pod kątem PDT [H-4; H-8]

Wyniki przeprowadzonych badań nad oktakarboksyftalocyjaninami potwierdziły, że ich właściwości fizykochemiczne są odpowiednie, by kontynuować badania w kontekście zastosowań biologicznych. W szczególności stabilność chemiczna, rozpuszczalność w PBS i DMSO oraz zdolność do absorpcji światła w zakresie widzialnym i bliskiej podczerwieni wskazują na ich potencjał w terapii fotodynamicznej. Przeprowadziłam badania w układach *in vitro* na trzech modelowych ludzkich liniach komórkowych: dwóch prawidłowych (fibroblasty-NHDF i keranocyty - HaCaT) i jednej nowotworowej (czerniak - Me45). Badania biologiczne zostały zrealizowane dzięki ścisłej współpracy z dr hab. n. med. Magdaleną Skonieczną, prof. PŚ. W tym celu odbyłam indywidualny staż naukowy w Laboratorium Genetyki Molekularnej i Inżynierii Genetycznej, Centrum Biotechnologii Politechniki Śląskiej w Gliwicach. Podczas tego stażu zaplanowaliśmy szeroką analizę właściwości biologicznych ftalocyjanin metali,

obejmującą m.in. badanie kinetyki wnikania MPcOC do komórek, ocenę cytotoksyczności oraz zdolności tych związków do generowania reaktywnych form tlenu, co jest kluczowe dla ich potencjalnego zastosowania w charakterze fotouczulaczy w terapii fotodynamicznej.

W pracy [H-4] przedstawiłam wyniki badań oceniających efekty cytotoksyczne ZnPcOC stosowanej w różnych dawkach (10, 20, 30 μM) po aktywacji światłem czerwonym ($\lambda_{\text{max}} = 685 \text{ nm}$) wobec tych trzech linii komórkowych. Ponadto przeanalizowałyśmy układ, w którym przy stałym stężeniu ZnPcOC podanym do komórek, zostały one napromieniowane różnymi dawkami światła (2,5; 4,5; 7,5 J/cm^2).

Na podstawie przeprowadzonych badań, dotyczących kinetyki wnikania, oszacowałyśmy dla wszystkich badanych fotouczulaczy wspólny czas inkubacji wstępnej, po której przyjęłyśmy, że poziom wewnątrzkomórkowej koncentracji fotouczulaczy już nie wzrasta. Zastosowałyśmy czterogodziną preinkubację, po której przystąpiłyśmy do napromieniania komórek światłem czerwonym. Wykazałyśmy, że ZnPcOC w wysokim stężeniu (30 μM) nie wykazuje cytotoksyczności wobec komórek czerniaka oraz normalnych fibroblastów. Natomiast po fotoaktywacji kompleks ten obniżał żywotność komórek czerniaka i fibroblastów do około 50%. Przy tym stężeniu oceniliśmy wpływ różnych dawek światła (2,5; 4,5 i 7,5 J/cm^2) na komórki Me45, w celu określenia skuteczności terapii.

Okazało się, że ZnPcOC jest dobrym fotouczulaczem, selektywnym wobec linii komórkowej czerniaka Me45 i obniżającym jego przeżywalność. Test MTT wykazał, że dla komórek nowotworowych Me45, podanie fotouczulacza - ZnPcOC oraz napromieniowanie światłem czerwonym już najniższą dawką (2,5 J/cm^2), powoduje obniżenie żywotności komórek czerniaka, co świadczy o selektywnym działaniu ZnPcOC wobec tych komórek. Jednak zwiększanie mocy dawki (ekspozycja 4,5 i 7,5 J/cm^2) nie potęguje tego efektu, wpływa za to na obniżenie żywotności linii prawidłowej fibroblastów.

Wyniki uzyskane dla ZnPcOC (30 μM) wskazują, że terapia fotodynamiczna w komórkach czerniaka Me45 spowodowała wygenerowanie wysokiego stężenia wolnych rodników już 15 minut po naświetlaniu światłem czerwonym i efekt ten utrzymywał się po 24 godzinach. Pomiar cytometryczny wykazał zwiększoną produkcję reaktywnych form tlenu wyłącznie po zastosowaniu fotouczulacza z jednoczesnym wzbudzeniem go światłem czerwonym. Sama ekspozycja komórek na promieniowanie lub samo podanie związku nie powodowały zmian w porównaniu z próbką kontrolną. Otrzymane wyniki są zgodne z założeniami PDT, a uzyskane zmiany nie są przejściowe i utrzymują się w czasie. Na uwagę zasługuje fakt zaistnienia efektu odwrotnego do tzw. dawka-odpowiedź, ponieważ napromienienie komórek Me45 najniższą dawką, o mocy 2,5 J/cm^2 , wyzwała najwięcej

rodników w 15 min od ekspozycji. Z kolei długoterminowy efekt, obserwowany po 24 h, jest odmienny i dawkowo-zależny, gdzie z kolei najwyższa dawka, o mocy 7.5 J/cm^2 wyzwała najwięcej ROS.

Śmierć komórkowa wskazuje, że w linii Me45 już po 15 min od zastosowania pełnej terapii fotodynamicznej, z udziałem ZnPcOC, występuje apoptoza (do 13 % dla najwyższej dawki promieniowania) i dodatkowo nieznaczna nekroza (ok. 0,5 %). Efekt ten utrzymuje się po 24 h, kiedy apoptoza wzrasta do 30 %. Tymczasem w populacjach kontrolnych, na początku obserwacji apoptoza nie przekracza 3 % i rośnie zaledwie do 5 % po dalszych 24 h. Otrzymane wyniki sugerują, że wobec linii czerniaka Me45, ZnPcOC jako fotouczulacz ma działanie proapoptotyczne. Niestety ZnPcOC, w zastosowanej dawce ($30 \mu\text{M}$) powodowała śmierć komórek prawidłowych fibroblastów (przy dawce 4,5 i $7,5 \text{ J/cm}^2$). NHDF przeżywały bez zmian, terapię w obecności fotouczulacza z najniższą dawką promieniowania czerwonego ($2,5 \text{ J/cm}^2$), w porównaniu z kontrolą. Test na apoptozę również nie wykazał jej indukcji, zatem otrzymane wyniki dla tych konkretnych parametrów terapii fotodynamicznej ($30 \mu\text{M}$ ZnPcOC i $2,5 \text{ J/cm}^2$) są ze sobą spójne i się uzupełniają.

W pracy [H-8] wykazałyśmy działanie proapoptotyczne i prooksydacyjne Ga(OH)PcOC na linie komórkowe: fibroblasty i keratynocyty, przy jednoczesnym wykazywaniu obiecującej selektywności wobec komórek czerniaka w warunkach *in vitro*. W porównaniu do wcześniej opisanych wyników dla ZnPcOC, które wymagały stosowania wyższych dawek fotouczulacza, Ga(OH)PcOC wykazała znacznie większą wrażliwość, co pozwoliło nam na skuteczne obniżenie dawki fotosensybilizatora. Dla Ga(OH)PcOC skuteczna dawka na komórkach Me45 była zmniejszona z $30 \mu\text{M}$ do $6 \mu\text{M}$, co potwierdziłyśmy za pomocą testu żywotności MTT po 24h oraz cytometrycznych analiz prooksydacyjnych i proapoptotycznych. Ga(OH)PcOC wywołała w dawce $6 \mu\text{M}$ obniżenie przeżywalności komórek czerniaka Me45. Po zwiększeniu promieniowania do $7,5 \text{ J/cm}^2$ efekt terapeutyczny typowy dla PDT jest najlepiej widoczny. Na podstawie przeprowadzonych analiz cytometrycznych, wykazałyśmy że Ga(OH)PcOC najskuteczniej zwiększa stężenie wolnych rodników w linii czerniaka Me45, efekt ten jest lokalny i natychmiastowy już przy napromienieniu światłem czerwonym w dawce $4,5 \text{ J/cm}^2$. Fotosensybilizator okazał się również bezpieczny dla normalnych fibroblastów i keratynocytów, nie powodując obniżenia ich żywotności, wzrostu poziomu reaktywnych form tlenu ani indukcji apoptozy. Kluczową poprawą w stosunku do ZnPcOC jest znacznie lepsza selektywność Ga(OH)PcOC wobec komórek nowotworowych Me45, co czyni ten kompleks bardziej efektywnym i bezpiecznym związkiem w terapii fotodynamicznej.

Oktakarboksyftalocyjanina glinu jako fotouczulacz wykazała największą cytotoksyczność wobec prawidłowych fibroblastów, choć efekt wobec czerniaka Me45 jest także widoczny, zwłaszcza przy wyższych dawkach promieniowania (ekspozycja 4,5 i 7,5 J/cm²). Tuż po napromienieniu obserwuje się wzrost poziomu reaktywnych form tlenu w komórkach nowotworowych Me45 po naświetlaniu promieniowaniem z najwyższą dawką (7,5 J/cm²), widoczna jest zależność dawka – odpowiedź: im większa dawka promieniowania, tym większy poziom reaktywnych form tlenu. Wyniki badań oceniających efekty cytotoksyczne Al(OH)PcOC pt. *“Novel aluminium phthalocyanines as potential pro-oxidative and pro-apoptotic drugs against melanoma Me45 cancer cells”* zostały przedstawione podczas międzynarodowej konferencji IX Gliwice Scientific Meetings (Gliwice, 20-21.11.2015r.).

Reasumując, mogę stwierdzić, że zsyntetyzowane fotosensybilizatory wykazały aktywność wobec badanych modelowych ludzkich linii komórkowych – zarówno prawidłowych, jak i nowotworowych, wykazując działanie cytostatyczne (obniżały żywotność komórek), a także zgodnie z założeniami terapii fotodynamicznej aktywowały nadprodukcję reaktywnych form tlenu – także w kontekście długoterminowym (do 24 h). W przebiegu leczenia z zastosowaniem PDT oczekuje się także letalnych efektów w eksponowanych komórkach, głównie na drodze apoptozy. Stwierdziłam, że badane i oceniane pod kątem biologicznym oktakarboksyftalocyjaniny wykazują także takie, pożądane działanie.

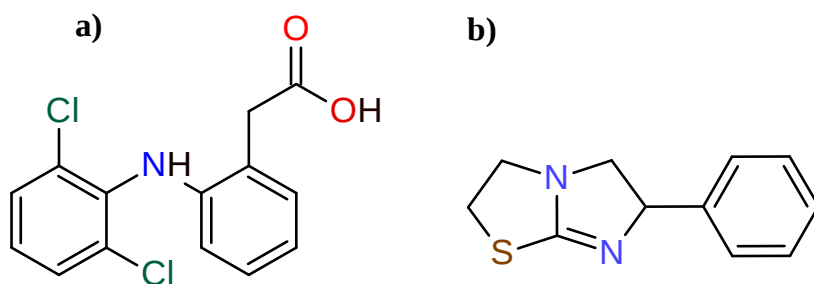
4.9. Oktakarboksyftalocyjanina żelaza w reakcjach degradacji diklofenaku i lewamizolu [H-6; H-7; H-9]

Kolejnym kluczowym zagadnieniem moich badań była ocena roli oktakarboksyftalocyjaniny żelaza w reakcji degradacji wybranych leków, w tym diklofenaku (DCF, rys. 11a) i lewamizolu (LEV, rys. 11b). Podobnie jak wcześniej analizowane kompleksy (ZnPcOC, Al(OH)PcOC oraz Ga(OH)PcOC), FePcOC charakteryzuje się dobrą rozpuszczalnością w rozpuszczalnikach polarnych. Choć wybrane przeze mnie związki mają wiele cech wspólnych, obecność skoordynowanego jonu żelaza(II) w centrum makrocyklu nadaje kompleksowi FePcOC odmienny zestaw właściwości aplikacyjnych. Decyzja o wyborze FePcOC do mojego cyklu badawczego była wynikiem wiedzy, iż kompleksy ftalocyjanin metali mogą być uznawane za bioinspirowane, ponieważ ich struktura przypomina naturalnie występujące porfiryny. Wiele porfiryn stosowanych jako katalizatory, takich jak te wzorowane na cytochromie P450, zawiera aktywne centrum z jonem żelaza.

Udział w międzynarodowym projekcie *Cycling trace metals in sustainable management of agricultural soils. Fertility requires the inventory of input metals* znacząco wpłynął na rozwój

moich badań, kierując je w stronę rozwiązywania problemów związanych z degradacją szkodliwych dla środowiska związków organicznych.

W swoich badaniach zajmowałam się związkami, które są uznawane za szkodliwe dla środowiska, a wśród nich wyróżniają się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które są jednymi z najpopularniejszych i najczęściej stosowanych leków na świecie. Diklofenak (rys. 11a), będący jednym z najczęściej stosowanych NLPZ, jest jednocześnie związkiem o udokumentowanym negatywnym wpływie na środowisko [53,54]. Ze względu na jego trudną biodegradowalność oraz szerokie zastosowanie, często wykrywany jest on w wodach powierzchniowych i ściekach, gdzie jego obecność może prowadzić do poważnych skutków ekologicznych [55,56]. Zatem nieustannie istnieje potrzeba rozwijania coraz bardziej efektywnych metod usuwania go z wód, co stanowi jedno z najważniejszych wyzwań współczesnej chemii środowiskowej. Z perspektywy wpływu na organizm, długotrwałe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może prowadzić do poważnych uszkodzeń w obrębie układu pokarmowego oraz sercowo-naczyniowego [57].



Rys. 11. Wzory strukturalne a) diklofenaku (DCF) oraz b) lefamizolu (LEV)

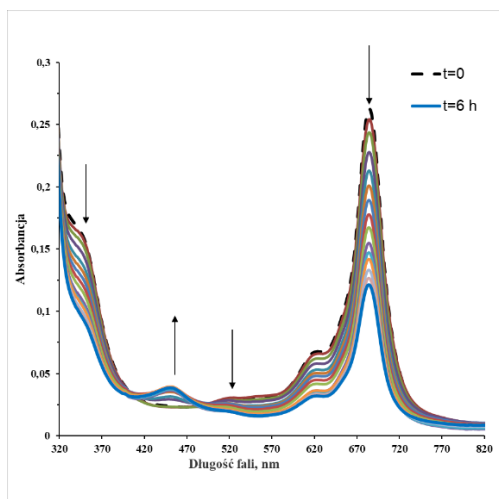
Pomimo obszernej literatury dotyczącej diklofenaku, oddziaływanie tego leku z oktakarboksyftalocyjaniną żelaza pozostaje wciąż praktycznie niezbadane. Dlatego moje prace koncentrują się na rozwijaniu metodologii umożliwiających szersze wykorzystanie FePcOC w zastosowaniach biomedycznych czy ochronie środowiska.

Prace [H-6] i [H-7] dotyczą badań nad utlenianiem diklofenaku z wykorzystaniem oktakarboksyftalocyjaniny żelaza i różnych utleniaczy (O_2 , H_2O_2 lub $NaIO_4$), a także z udziałem mieloperoksydazy (MPO) oraz H_2O_2 . Moja koncepcja polegała na wypracowaniu skutecznych metod degradacji diklofenaku, przy jednoczesnej analizie oddziaływań między tym związkiem a wybranymi układami reakcyjnymi. Szczególną uwagę poświęciłam porównaniu właściwości i mechanizmów działania FePcOC oraz mieloperoksydazy, aby lepiej poznać ich naturę chemiczną oraz przebieg procesów utleniania.

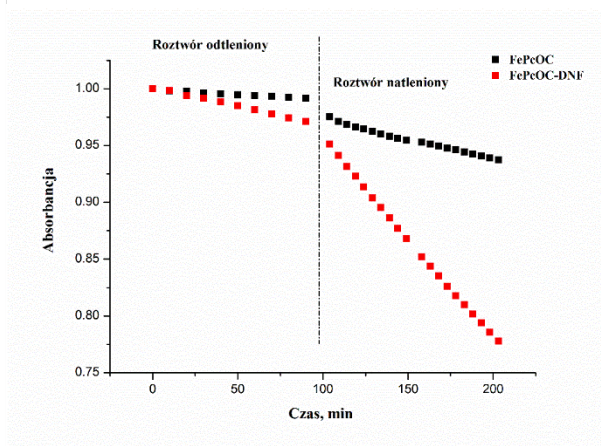
W pracy [H-6] opisałam widmo absorpcyjne UV-Vis roztworu FePcOC w buforze

fosforanowym (pH=8,00), w którym widoczne są pasma charakterystyczne dla formy monomerycznej FePcOC: Q ($\lambda_{\max} = 684 \text{ nm}$); Q_{vib} ($\lambda_{\max} = 622 \text{ nm}$) oraz pasm B ($\lambda_{\max} = 345 \text{ nm}$) i CT ($\lambda_{\max} = 519 \text{ nm}$). Obecność diklofenaku ($\lambda_{\max} = 276 \text{ nm}$) w roztworze zawierającym monomer FePcOC prowadzi do zmian w jego widmie absorpcyjnym UV-Vis. Zaobserwowałam spadek intensywności poszczególnych pasm w czasie, rys. 12a. Ponadto w widmie pojawia się nowe pasmo o maksymalnej absorpcji przy $\lambda_{\max} = 450 \text{ nm}$ (zwane dalej pasmem D), rys. 12a, które nie występuje w widmie UV-Vis roztworu FePcOC bez diklofenaku. W miarę upływu czasu widać wzrost intensywności pasma D, przy czym maksymalna absorbancja dla tego pasma jest osiągana po około 6 h. Jednocześnie intensywność pasma Q zmniejsza się do około 50% wartości początkowej.

a)

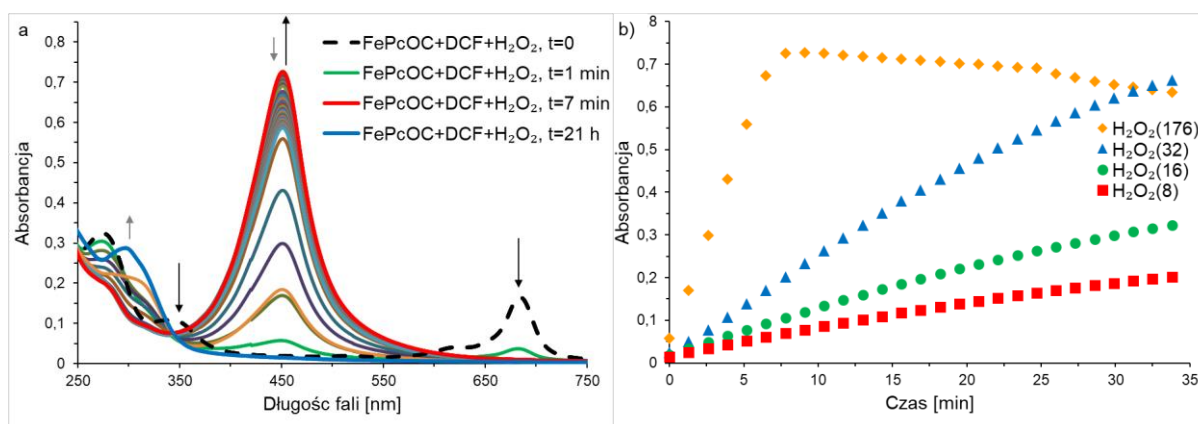


b)



Rys. 12 a) Zmiany w widmie UV-Vis obserwowane w reakcji FePcOC z DCF w stosunku molowym 1:50, bufor fosforanowy (pH=8,00); $c_{\text{FePcOC}} = 3,88 \cdot 10^{-6} \text{ mol/L}$, $c_{\text{DCF}} = 1,94 \cdot 10^{-4} \text{ mol/L}$, $c_{\text{oxygen}} = 2,31 \cdot 10^{-4} \text{ mol/L}$; **b)** Znormalizowana zależność zmiany absorbancji pasma Q w czasie podczas reakcji FePcOC z DCF w stosunku molowym 1:50 odtlenionego roztworu ($c_{\text{oxygen}} = 3,1 \cdot 10^{-7} \text{ mol/L}$) natlenionego roztworu ($c_{\text{oxygen}} = 1,1 \cdot 10^{-3} \text{ mol/L}$) [H-6]

Zaobserwowałam, że obecność tlenu w roztworze ma również wpływ na powstawanie pasma D. Widma dla układu FePcOC-DCF w odtlenionej mieszaninie reakcyjnej nie wykazują istotnych zmian w położeniu charakterystycznych pasm. Dodatkowo, nie zauważyłam powstawania pasma D, dopiero po natlenieniu mieszaniny, w widmie pojawia się pasmo przy $\lambda_{\max} = 450 \text{ nm}$. Intensywność pasma Q zmniejsza się w czasie, zarówno w przypadku roztworu FePcOC, jak i mieszaniny FePcOC z diklofenakiem, przy czym w obecności tlenu absorbancja pasma Q maleje szybciej niż w odtlenionym roztworze (rys. 12b). Pasma D ulega wyraźnym zmianom jedynie w przypadku roztworu natlenionego, zawierającego zarówno FePcOC, jak i diklofenak. Wskazuje to na aktywny udział tlenu w reakcji utleniania diklofenaku.

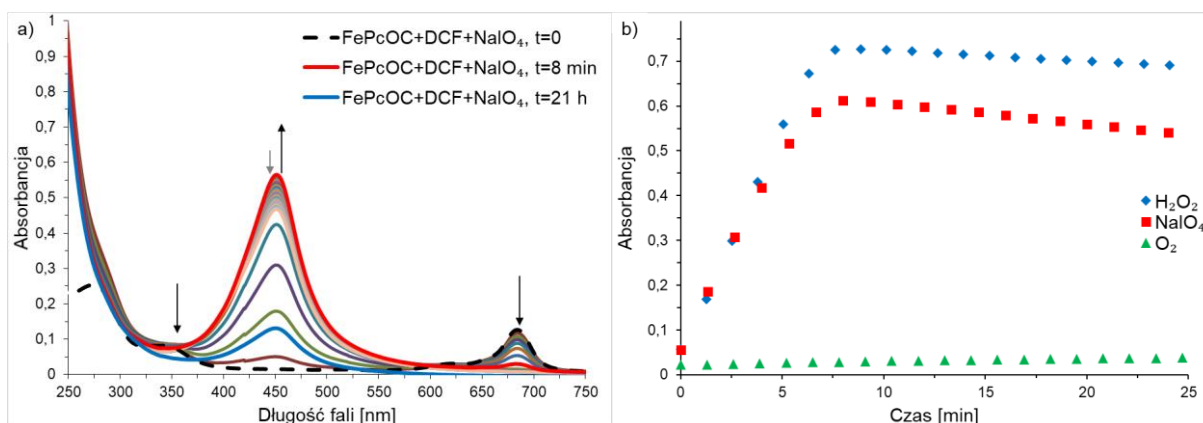


Rys. 13 a) Widma absorpcyjne UV-Vis mieszaniny FePcOC z DCF w obecności H₂O₂ w buforze fosforanowym (pH=8,0), proporcja molowa FePcOC: DCF: H₂O₂ wynosi 1: 10: 176 ($c_{\text{FePcOC}} = 2,0 \cdot 10^{-6}$ mol/L, $c_{\text{DCF}} = 2,0 \cdot 10^{-5}$ mol/L, $c_{\text{H}_2\text{O}_2} = 3,52 \cdot 10^{-4}$ mol/L), **b)** Wpływ H₂O₂ na szybkość tworzenia pasma $\lambda_{\text{max}} = 450$ nm (proporcja molowa FePcOC: DCF: H₂O₂ wynosi 1: 10: X, gdzie X podany jest w nawiasie na rysunku) [H-6]

Zastosowanie nadtlenu wodoru (H₂O₂) jako silniejszego utleniacza niż tlen w tej samej reakcji może znacznie zwiększyć efektywność procesu utleniania diklofenaku. Nadtlenek wodoru może aktywować FePcOC, do generowania reaktywnych form tlenu, które przyspieszają degradację diklofenaku. W wyniku zastosowania nadtlenu wodoru prawie natychmiast powstało intensywne pasmo D ($\lambda_{\text{max}} = 450$ nm), którego absorbancja osiągnęła maksymalną wartość w kilka minut (zależy od początkowego stężenia H₂O₂), rys. 13a. Niebieski roztwór FePcOC ulegał niemal natychmiastowemu odbarwieniu, a następnie przybierał intensywnie pomarańczowy kolor (pojawia się pasmo D). Z czasem intensywność pomarańczowego zabarwienia stopniowo malała, a roztwór przyjmował blado-słomkową barwę (rośnie absorbancja nowego pasma przy $\lambda_{\text{max}} = 308$ nm), rys. 13a. Stężenie nadtlenu wodoru ma wpływ na intensywność i szybkość tworzenia się pasma D. Podczas gdy stężenie H₂O₂ wzrasta, pasmo przy $\lambda_{\text{max}} = 450$ nm tworzy się szybciej. Dla najwyższego, zbadanego stężenia H₂O₂ ($c = 3,52 \cdot 10^{-4}$ mol/L) po około 6 min. reakcji, intensywność pasma D osiąga maksimum, a następnie zaczyna maleć, rys. 13b. Pasma D pochodzi zatem od produktu pośredniego, który później przekształca się w kolejny związek. Ponadto diklofenak nie reaguje z samym utleniaczem, ani z H₂PcOC w obecności H₂O₂. Kluczowe znaczenie ma obecność ftalocyjaniny z odpowiednim jonem centralnym, w tym przypadku Fe²⁺ (dane niepublikowane w [H-6], zamieszczone w rozprawie doktorskiej Doktoranta).

Ftalocyjanina żelaza pełni funkcję katalityczną w generowaniu rodników hydroksylowych z nadtlenu wodoru w procesie przypominającym reakcję Fentona [58]. Niestety, rodnik hydroksylowy HO•, powstający w wyniku rozkładu H₂O₂, prowadzi w krótkim czasie do niemal całkowitej degradacji FePcOC. Zjawisko to znacząco ogranicza możliwość wykorzystania FePcOC w długotrwałych procesach katalitycznych, dlatego w kolejnym etapie

badania sprawdziłam wpływ innego utleniacza (NaIO_4) na proces utleniania diklofenaku, rys. 14 a. Z analizy widm wynika, że w obecności FePcOC i diklofenaku, a także przy zastosowaniu NaIO_4 jako utleniacza, po około 8 minutach w widmie pojawia się pasmo przy $\lambda_{\text{max}} = 450 \text{ nm}$, rys. 14a. Jego absorbancja jest jednak niższa w porównaniu do wyników uzyskanych z użyciem nadtlenu wodoru. Obserwowałam również widoczną zmianę barwy roztworu z niebieskiej na pomarańczową. Monitorując przebieg reakcji na podstawie powstawania pasma przy 450 nm, zauważyłam, że tlen rozpuszczony w roztworze wykazuje najmniejszą aktywność w procesie utleniania, podczas gdy nadtlenek wodoru cechuje się najwyższą efektywnością w inicjowaniu tej reakcji, rys. 14b.

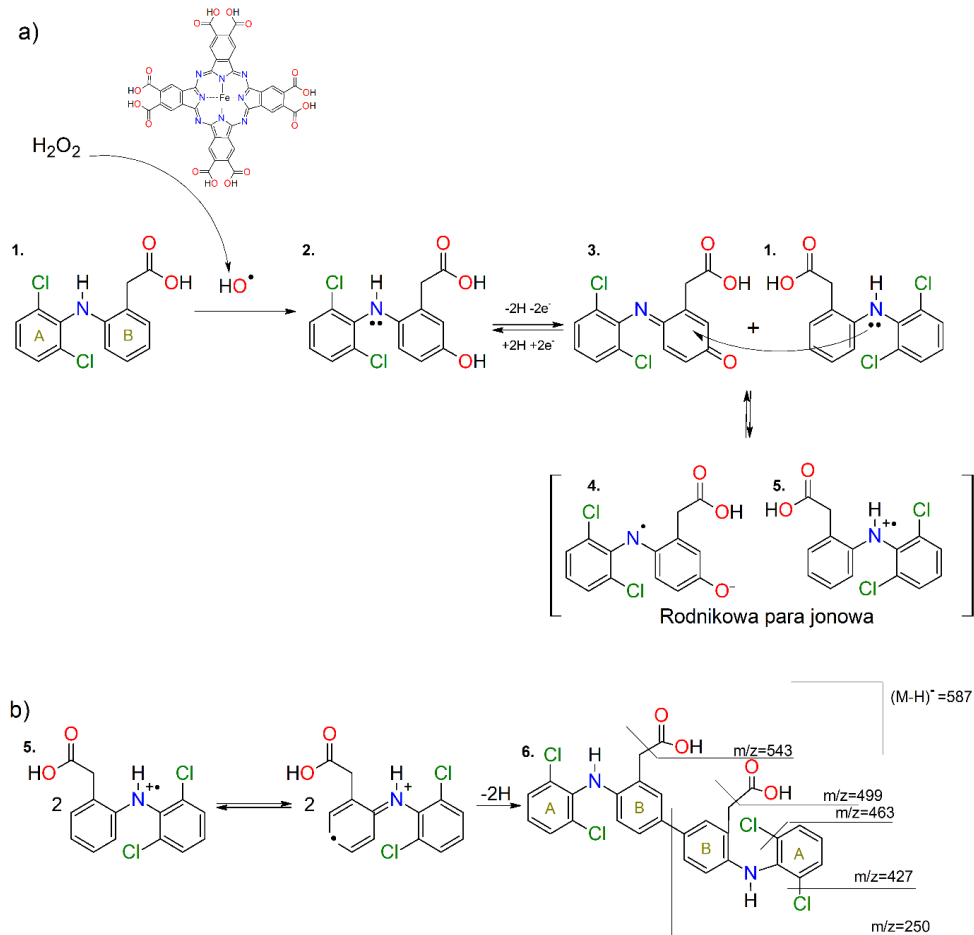


Rys. 14 a) Widma absorpcyjne UV-Vis mieszaniny FePcOC z DCF w obecności NaIO_4 w buforze fosforanowym ($\text{pH}=8,0$), proporcja molowa FePcOC : DCF: NaIO_4 wynosi 1: 10: 176 ($c_{\text{FePcOC}} = 2,0 \cdot 10^{-6} \text{ mol/L}$, $c_{\text{DCF}} = 2,0 \cdot 10^{-5} \text{ mol/L}$, $c_{\text{NaIO}_4} = 3,52 \cdot 10^{-4} \text{ mol/L}$), **b)** Wpływ utleniaczy na szybkość tworzenia pasma $\lambda_{\text{max}} = 451 \text{ nm}$ (proporcja molowa FePcOC : DCF wynosi 1: 10) ($c_{\text{O}_2} = 2,31 \cdot 10^{-4} \text{ mol/L}$, $c_{\text{NaIO}_4} = c_{\text{H}_2\text{O}_2} = 3,52 \cdot 10^{-4} \text{ mol/L}$) [H-6]

Ponadto do monitorowania przebiegu reakcji przemiany diklofenaku w obecności FePcOC i H_2O_2 (stosunek molowy DCF: FePcOC : H_2O_2 10:1:176) zastosowaliśmy wraz z Doktorantem, którego byłam promotorem pomocniczym, technikę UHPLC. Analiza chromatogramów potwierdziła obecność diklofenaku ($\lambda = 275 \text{ nm}$) z czasem retencji $t_R = 15,5 \text{ min}$ oraz produktu o czasie retencji $t_R = 18 \text{ min}$, który nie występował ani w analizowanym równolegle roztworze DCF, ani w roztworze FePcOC . Na podstawie widm ustaliliśmy, że maksimum absorpcji tego produktu występuje przy 311 nm. Dla potwierdzenia struktury otrzymanego produktu reakcji, konieczne było jego wyizolowanie. W tym celu zastosowałam metodę ekstrakcji rozpuszczalnikiem z udziałem eteru dietylowego. Wyizolowany nowo powstały produkt końcowy poddaliśmy analizie przy udziale techniki ESI-MS/MS, rozpuszczając go w acetonitrylu. Widma ESI-MS, zarejestrowane w trybie jonizacji ujemnej, potwierdziły obecność jonu molekularnego $[\text{M}-\text{H}]^-$ o wartości m/z 587,01. Dodatkowo analiza ESI-MS/MS wykazała obecność dwóch grup karboksylowych oraz czterech atomów chloru w strukturze nowo powstałego związku.

Kluczowym efektem przeprowadzonych badań było zaproponowanie możliwej ścieżki reakcji dla diklofenaku, rys. 15a. Utlenienie DCF w układzie FePcOC/H₂O₂ prowadzi do powstania 5-hydroksydiklofenaku (2), a następnie do diklofenako-2,5-iminochinonu (3). W wyniku tego diklofenak oraz diklofenako-2,5-iminochinon przekształcają się odpowiednio w kationorodnik diklofenaku (5) oraz anionorodnik diklofenako-2,5-iminochinonu (4). Z połączenia tej pary powstaje kompleks z przeniesieniem ładunku (CTC), co moim zdaniem wyjaśnia powstanie nowego pasma o dużej intensywności ($\lambda_{\max}=450\text{nm}$).

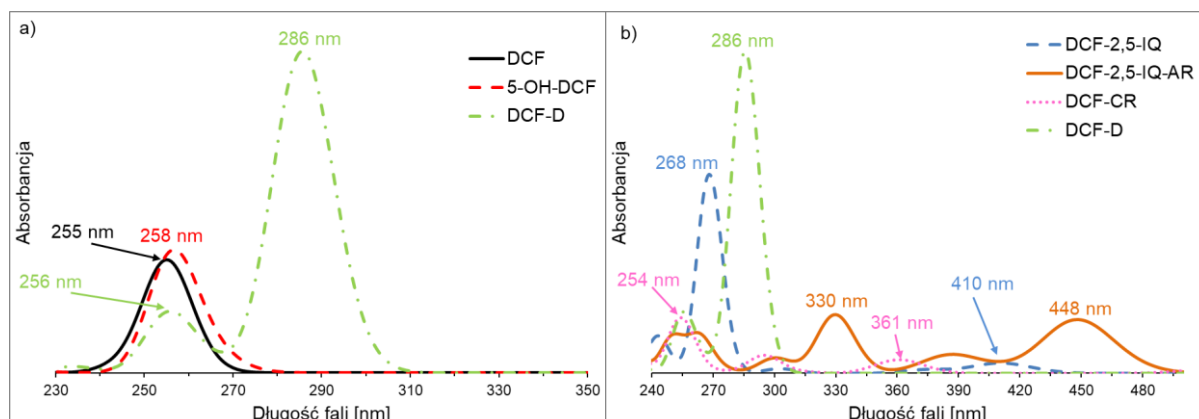
Proponowana struktura produktu końcowego utleniania DCF to dimer diklofenaku (DCF-D), którego wzór strukturalny oraz fragmentacja wynikająca z widma ESI(-)MS/MS jest przedstawiona na rysunku 15b. Obliczona masa monoizotopowa otrzymanego produktu jest zgodna z danymi eksperymentalnymi ($[\text{M}-\text{H}]^-$ m/z 587,01).



Rys. 15 a) Proponowana ścieżka reakcji utleniania diklofenaku 1) DCF; 2) 5-OH-DCF; 3) DCF-2,5-IQ; 4) DCF-2,5-IQ-AR; 5) DCF-CR; **b)** Proponowana ścieżka reakcji tworzenia dimeru diklofenaku łącznie z zaznaczonymi masami fragmentów znalezionymi w analizie ESI(-)MS/MS; 6) DCF-D $[\text{H}-6]$

Aby uzupełnić badania eksperymentalne dotyczące reakcji degradacji diklofenaku w obecności FePcOC, Doktorant przeprowadził optymalizację struktur geometrycznych

potencjalnych produktów utleniania diklofenaku powstających pod wpływem nadtlenu wodoru oraz FePcOC [H-6].



Rys. 16. Obliczone widma UV-Vis dla produktów reakcji utleniania diklofenaku obliczone przy użyciu metody TD-DFT/CAM-B3LYP/6-31+G(d,p) w fazie wodnej [H-6]

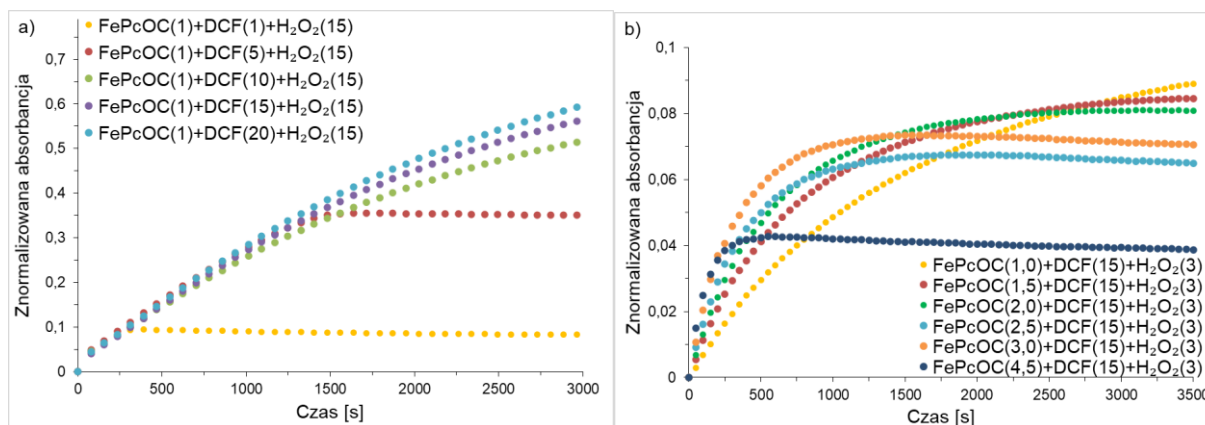
Na rysunku 16 widać, że DCF, 5-hydroksydiklofenak (5-OH-DCF) i dimer diklofenaku (DCF-D) mają maksima pasm przy odpowiednio 255, 258 i 256 nm. Ponadto DCF-D posiada jeszcze jedno maksimum o największej względnej intensywności, wśród wszystkich określonych struktur przy 286 nm. Można je przypisać eksperymentalnemu pasmu absorpcji przy 308 nm, które pojawia się po ok. jednym dniu od rozpoczęcia utleniania diklofenaku nadtleniem wodoru w obecności FePcOC. Oprócz widma DCF-D, pokazałam (rys. 16) obliczone widma pozostałych związków: diklofenako-2,5-iminochinonu (DCF-2,5-IQ), kationorodnika diklofenaku (DCF-CR) oraz anionorodnika diklofenako-2,5-iminochinonu (DCF-2,5-IQ-AR), który jako jedyny posiada pasmo przy 448 nm (można je przypisać pasmu D). Metoda TD-DFT może tylko w przybliżeniu odwzorować doświadczalne widmo UV-Vis, jednak przedstawione wyniki obliczeń widm produktów utlenienia diklofenaku, dosyć dobrze wpasowują się i uzupełniają dane otrzymane w ramach prac eksperymentalnych.

Praca [H-7] jest kontynuacją badań dotyczących utleniania diklofenaku, w ramach których przeanalizowałam i porównałam mechanizmy degradacji tego związku w obecności mieloperoksydazy oraz FePcOC. Mieloperoksydaza, będąca naturalnie występującą hemoproteiną, została zestawiona z FePcOC (strukturalne podobieństwo do naturalnych hemoprotein). Istotnym aspektem tych badań była analiza kinetyki reakcji, która pozwala na lepsze zrozumienie mechanizmu degradacji diklofenaku w obecności FePcOC. Określenie kinetyki reakcji jest niezbędne do optymalizacji jej warunków oraz skuteczności procesu utleniania, co może mieć znaczenie w kontekście potencjalnych aplikacji technologicznych i terapeutycznych. Ponadto w pracy [H-7] dodany został panel badań biologicznych na liniach komórkowych ludzkiego raka jelita grubego, różniących się statusem białka p53. Jak podaje

literatura, diklofenak wpisuje się dobrze w nurt badań przeciwko niektórym nowotworom. Niemniej jednak, pomimo potencjalnych właściwości przeciwnowotworowych diklofenaku, mechanizmy jego działania w tym zakresie pozostają wciąż nie w pełni poznane [59].

Wspólnie z Doktorantem, wykazaliśmy, że w buforze ($\text{pH}=8,0$) obecność utleniacza (H_2O_2) powoduje stopniową degradację FePcOC , co skutkuje zmniejszeniem intensywności pasm w widmie zarówno w obszarze Q jak i B. Reakcja degradacji FePcOC pod wpływem H_2O_2 jest w przybliżeniu pierwszego rzędu względem FePcOC oraz pierwszego rzędu względem H_2O_2 . Sądzę, że nadtlenek wodoru przyłącza się aksjalnie do centrum aktywnego FePcOC tworząc kompleks Fe-O-O-H , po czym następuje homolityczny rozpad wiązania O-O z utworzeniem rodnika hydroksylowego [60,61], który przyczynia się do rozkładu FePcOC poprzez rozerwanie wiązania na mostku azometinowym [62]. Z niepublikowanych danych w pracy [H-7], a opisanych szczegółowo w rozprawie doktorskiej Doktoranta, wynika, że w obecności H_2O_2 absorbancja pasma Q oktakarboksyftalocyjaniny żelaza zmniejsza się o 42% (po 30 minutach) w porównaniu z wartością początkową, podczas gdy w roztworze bez utleniacza maleje o 1,42%.

Ponadto wspólnie zbadaliśmy również wpływ stężenia diklofenaku na szybkość powstawania pasma D. Z danych przytoczonych na rys. 17a wynika, że ilość dodanego diklofenaku nie wpływa na początkowe nachylenie krzywych. W przypadku krzywych oznaczonych kolorem żółtym i czerwonym, gdzie stężenie DCF było najniższe ($2,17 \cdot 10^{-6}$ - $1,09 \cdot 10^{-5}$ mol/L), szybkość reakcji staje się praktycznie stała odpowiednio po 310s oraz 1480s, co spowodowane jest wyczerpaniem jednego z reagentów. Wzrost intensywności pasma D zależy także od stężenia nadtlenu wodoru oraz FePcOC (rys. 17b). Wzrost stężenia FePcOC prowadzi do przyspieszenia reakcji, co skutkuje szybszym powstawaniem pasma D. Ponadto stężenie FePcOC wpływa na intensywność tego pasma - dla wyższych stężeń FePcOC intensywność pasma D maleje, rys. 17b. Moim zdaniem na taki przebieg składa się działanie kilku czynników, m.in. wyższe stężenie FePcOC mogą wpływać na równowagę reakcji z nadtlenkiem wodoru, prowadząc do powstawania różnych produktów pośrednich, co następnie przekłada się na tworzenie i intensywność pasma D. Wyznaczony rząd reakcji względem FePcOC jest równy 0,5, a względem H_2O_2 - wynosi jeden. Nietypowy w tym równaniu jest praktycznie zerowy rząd względem diklofenaku. Jak wynika z danych literaturowych [63] rząd reakcji może być równy zero w przypadku reakcji rodnikowej, w której występuje rodnik hydroksylowy.



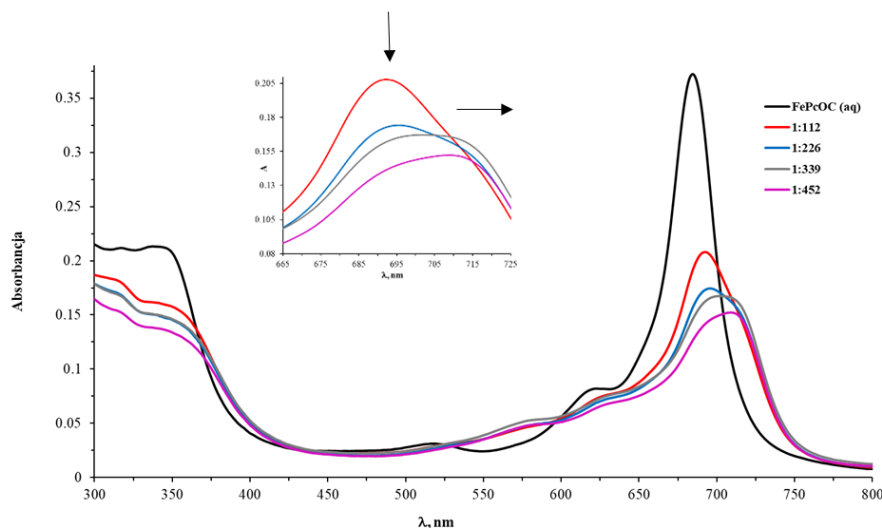
Rys. 17 a) Wpływ DCF na szybkość tworzenia pasma $\lambda_{max} = 451$ nm ($C_{FePcOC} = 2,17 \cdot 10^{-6}$ mol/L, $C_{H_2O_2} = 3,26 \cdot 10^{-5}$ mol/L, $C_{DCF} = 2,17 \cdot 10^{-6}$; $1,09 \cdot 10^{-5}$; $2,17 \cdot 10^{-5}$; $3,26 \cdot 10^{-5}$; $4,35 \cdot 10^{-5}$ mol/L, proporcja molowa FePcOC: DCF: H_2O_2 wynosi 1: X: 15, gdzie X podany jest w nawiasie na rysunku), **b)** Wpływ FePcOC na szybkość tworzenia pasma $\lambda_{max} = 451$ nm ($C_{FePcOC} = 2,42 \cdot 10^{-6}$; $3,62 \cdot 10^{-6}$; $4,83 \cdot 10^{-6}$; $6,04 \cdot 10^{-6}$; $7,25 \cdot 10^{-6}$; $1,09 \cdot 10^{-5}$ mol/L, $C_{DCF} = 3,26 \cdot 10^{-5}$ mol/L, $C_{H_2O_2} = 7,25 \cdot 10^{-6}$ mol/L, proporcja molowa FePcOC: DCF: H_2O_2 wynosi X: 15: 3, gdzie X podany jest w nawiasie na rysunku) [H-7]

W pracy [H-7] udowodniłyśmy, że mieloperoksydaza powoduje utlenianie diklofenaku, a na widmie absorpcyjnym UV-Vis pojawia się maksimum absorpcji produktu pośredniego również przy $\lambda_{max} = 451$ nm. W przypadku tej reakcji zaobserwowaliśmy, że szybkość reakcji MPO z diklofenakiem i intensywność powstałego produktu zależą od stężenia MPO, stężenia nadtlenu wodoru i stężenia samego diklofenaku. Analiza widma masowego mieszaniny poreakcyjnej ujawnia, że w tej reakcji powstaje co najmniej siedem różnych produktów końcowych procesu utleniania DCF. Wśród tych produktów znajdują się dwa dimery diklofenaku o masie jonowej $[M-H]^- = 587,01$.

Ponadto diklofenak i końcowy produkt utleniania diklofenaku (DCF-D, rys. 15) zastosowałyśmy (współpraca z dr hab. M. Skonieczną, prof. PŚ) w badaniach *in vitro* m.in. z zastosowaniem ludzkich linii nowotworowych okrężnicy o różnym statucie białka p53 (HCT116 +/+ i HCT116 p53 -/-), [H-7]. Wykazałyśmy także cytotoksyczność diklofenaku oraz DCF-D (zakres podanych dawek 50–1,56 μ M) jak również hamujący wpływ na proliferację komórek, a także biobójcze działanie wobec Gramm-ujemnej pałeczki okrężnicy *Escherichia coli*. Silne działanie przeciwdrobnoustrojowe jest pożądane w związkach bioaktywnych, zwłaszcza w przypadku zastosowań przeciwzapalnych lub długotrwałego dodawania do produktów bezpośrednio na skórę. Najczęstszym sposobem podawania diklofenaku jest przyjmowanie doustne. Tak więc ludzki układ pokarmowy i komórki nabłonkowe są najlepszym modelem eksperymentalnym do badań cytotoksyczności. Uzyskane wyniki szkodliwego wpływ diklofenaku (i DCF-D) wobec komórek epitelialnych (nabłonkowych), a także na mikrobiom układu pokarmowego skłonił nas do podjęcia badań w zakresie dalszych potencjalnych oddziaływań przeciwnowotworowych (komórki raka jelita grubego HCT116

i komórki czerniaka Me45). Wykazałyśmy hamujące działanie diklofenaku i DCF-D na żywotność czerniaka Me45 w teście MTT, a na podstawie wielogodzinnej obserwacji przyżyciowej stwierdziliśmy hamujący wpływ na namnażanie się komórek.

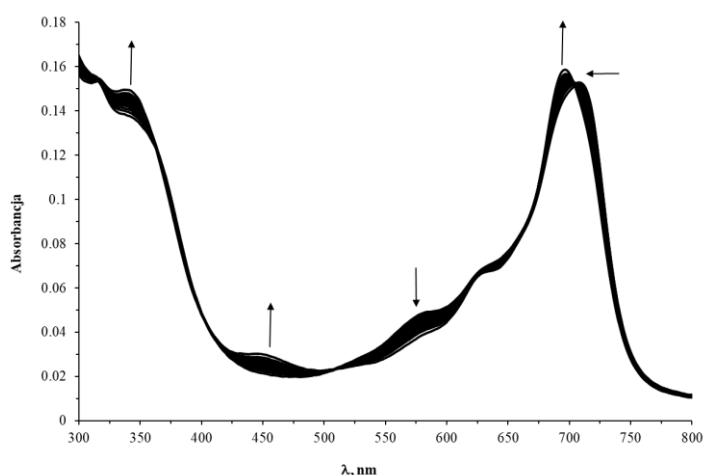
Zdecydowałam się również na poszerzenie moich badań dotyczących oktakarboksyftalocyjaniny żelaza o jej oddziaływanie z lewamizolem (LEV, rys. 11b), który, obok diklofenaku, jest interesującym związkiem farmaceutycznym. Lewamizol jest lekiem, który początkowo stosowany był jako środek przeciwpasożytniczy, zwłaszcza w leczeniu zakażeń wywołanych przez pasożyty u zwierząt gospodarskich [64]. Z czasem jego zastosowanie rozszerzyło się na leczenie niektórych chorób u ludzi [65]. W pracy [H-9] zbadalam wpływ FePcOC na proces degradacji LEV. Roztwór wodny (pH= 8,0) oktakarboksyftalocyjaniny żelaza w obecności lewamizolu wykazuje interesujące zmiany w widmach UV-Vis. Wyniki zaprezentowane na rys. 18 wskazują na obecność monomerycznej formy FePcOC, co jest potwierdzone przez intensywne pasmo w obszarze Q ($\lambda_{\text{max}} = 684,5 \text{ nm}$) oraz pasmo w obszarze Soreta ($\lambda_{\text{max}} = 340 \text{ nm}$). Dodatkowo, w widmie można zaobserwować pasmo przejść CT ($\lambda_{\text{max}} = 520 \text{ nm}$). Po dodaniu lewamizolu ($\lambda_{\text{max}} = 214 \text{ nm}$) do roztworu FePcOC główne pasmo Q przesuwają się batochromowo (od 684,5 do ok. 710 nm) i maleje jego intensywność (o ok. 50%) w zakresie zbadanych stężeń lewamizolu ($0,508 \cdot 10^{-3}$ – $2,032 \cdot 10^{-3} \text{ mol/L}$). Obserwuje się również obniżenie intensywności i rozszczenie pasma B (z 340 na 314 nm i 350 nm). Intensywność pasma przy $\lambda_{\text{max}}=520 \text{ nm}$ również maleje, rys. 18.



Rys. 18. Wpływ stężenia lewamizolu na widmo absorpcyjne UV-vis FePcOC (pH=8,0), $C_{\text{FePcOC}}=4,5 \cdot 10^{-6} \text{ mol/L}$; $C_{\text{lev}}= 0,508 \cdot 10^{-3} \text{ mol/L}$ (—); $C_{\text{lev}}= 1,016 \cdot 10^{-3} \text{ mol/L}$ (—); $C_{\text{lev}}= 1,524 \cdot 10^{-3} \text{ mol/L}$ (—); $C_{\text{lev}}= 2,032 \cdot 10^{-3} \text{ mol/L}$ (—). W rogu- powiększenie pasma Q [H-9]

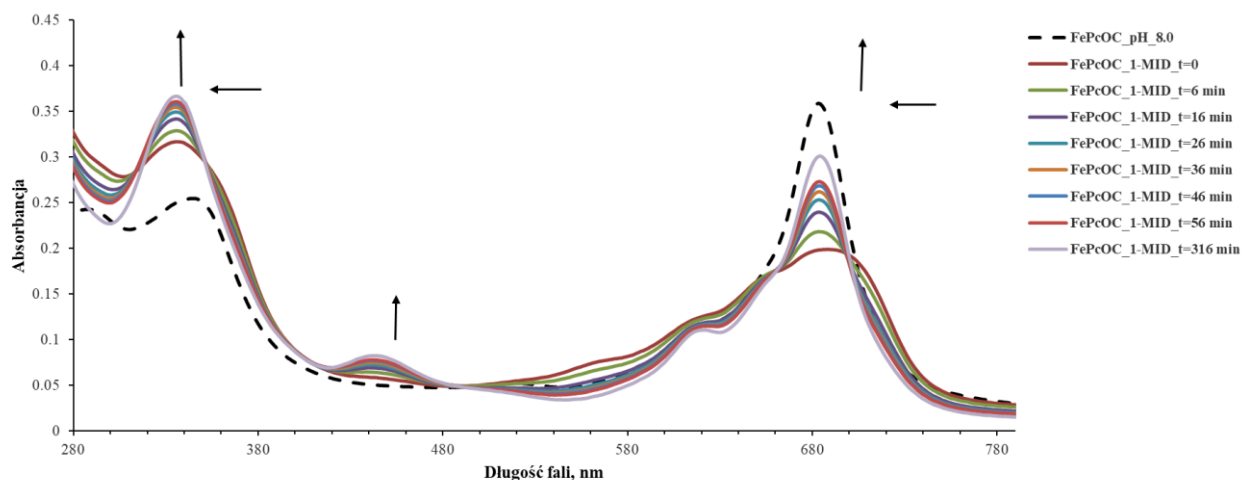
Dodatkowo, obecność lewamizolu w roztworze FePcOC wywołuje wyraźne zmiany w widmie, które zachodzą w czasie (rys. 19). W ciągu 90 min. pasmo przy 710 nm ulega

hipsochromowemu przesunięciu do $\lambda_{\max} = 695$ nm i wzrasta jego intensywność. Równocześnie rośnie absorbancja pasma przy 340 nm. Ponadto, w widmie pojawiają się punkty izosbestyczne przy $\lambda_{\max} = 318$ nm, 515 nm oraz 705 nm, co sugeruje obecność form pozostających w równowadze. W widmie pojawia się także nowe pasmo przy 450 nm, którego intensywność rośnie w miarę upływu czasu, co może wskazywać na oddziaływanie między FePcOC a LEV, prowadzące do powstania nowych form kompleksu.



Rys. 19. Zmiany w czasie (90 min) w widmie absorpcyjnym UV-vis FePcOC po dodaniu roztworu lewamizolu, FePcOC (pH=8.0), $c_{\text{FePcOC}}=4.5 \cdot 10^{-6}$ mol/L; $c_{\text{lev}}= 2.032 \cdot 10^{-3}$ mol/L [H-9]

Aby lepiej zrozumieć charakter oddziaływań FePcOC z lewamizolem, w swoich badaniach przeanalizowałam również wpływ 1-metyloimidazolu (1-MeIM) – związku posiadającego wspólny element strukturalny (pierścień imidazolowy) z lewamizolem – na widma absorpcyjne UV-Vis roztworu FePcOC (rys. 20). Porównanie LEV i 1-MeIM pozwala na ocenę różnic w oddziaływaniu z FePcOC, a także na identyfikację potencjalnych mechanizmów koordynacji osiowej, które mogą zachodzić w obecności lewamizolu czy 1-metyloimidazolu. Zaraz po dodaniu 1-MeIM do roztworu FePcPC pasmo monomeru przesuwa się batochromowo (od 683,5 do 695 nm) i jego absorbancja maleje o ok. 40% w stosunku do wartości początkowej. W czasie, pasmo Q przesuwa się hipsochromowo i jego absorbancja znowu wzrasta, rys. 20. W widmie występuje dodatkowe pasmo przy 445 nm, którego absorbancja również wzrasta z upływem czasu. Pasma Soreta występuje przy 337 nm i jego intensywność także rośnie w czasie. Zmiany w widmie UV-Vis roztworu FePcOC przedstawione na rysunku 20 są analogiczne do tych, które zaobserwowałam w przypadku lewamizolu (rys. 19). Ponadto, w obecnie omawianej pracy uwzględniłam wpływ innych związków zawierających azot, takich jak pirydyna czy histydyna na widmo roztworu FePcOC. Obecność tych związków wywołuje zbliżone zmiany w widmie FePcOC w zakresie 400–500 nm, co wskazuje na ich podobny sposób oddziaływania z FePcOC.



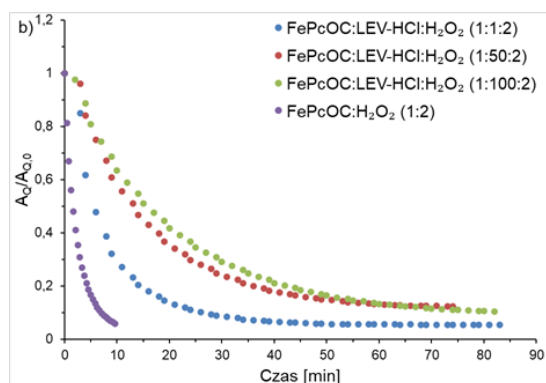
Rys. 20. Zmiany w czasie w widmie absorpcyjnym UV-Vis FePcOC z 1-MeIM w buforze fosforanowym (pH=8,0), $C_{\text{FePcOC}} = 4,5 \cdot 10^{-6}$ mol/L; $C_{1\text{-MeIM}} = 0,02$ mol/L [H-9]

Pierścień imidazolowy (np. w histydynie) pełni funkcję liganda, który koordynuje aksjalnie z jonami metali w wielu biologicznie ważnych cząsteczkach (hem, witamina B₁₂) [66]. Podobnie ftalocyjanina żelaza ma silną tendencję do tworzenia kompleksów aksyjnych typu [FePc(L)₂]. Wiadomo, że ligandy imidazolowe ułatwiają utlenianie Fe(II)TSPc do Fe(III)TSPc (przy użyciu rozpuszczonego w roztworze O₂) [67]. W widmie UV-Vis zachodzą zmiany, polegające na batochromowym przesunięciu pasma Q oraz wzroście jego intensywności. W widmie pojawia się również dodatkowe pasmo przy $\lambda_{\text{max}} = 434$ nm [67]. Biorąc pod uwagę podobne wyniki uzyskane dla innych imidazoli niż lewamizol, przypuszczam, że lewamizol jest koordynowany aksjalnie do jonu Fe(II), który zostaje następnie przez tlen atmosferyczny utleniony do Fe(III).

Takie oddziaływanie ftalocyjanin z ligandami osiowymi ma istotne znaczenie, szczególnie w kontekście ich wykorzystania w charakterze katalizatorów wielu reakcji [64]. Ftalocyjanina żelaza wykazuje silną tendencję do koordynacji osiowej z różnymi ligandami, takimi jak O₂, CO, NO, pirydyna czy imidazole [65–69]. Tworzone w ten sposób kompleksy charakteryzują się szerokim zastosowaniem, zwłaszcza w procesach katalitycznych, gdzie ich zdolność do wiązania reaktywnych cząsteczek może znacząco przyspieszać reakcje utleniania.

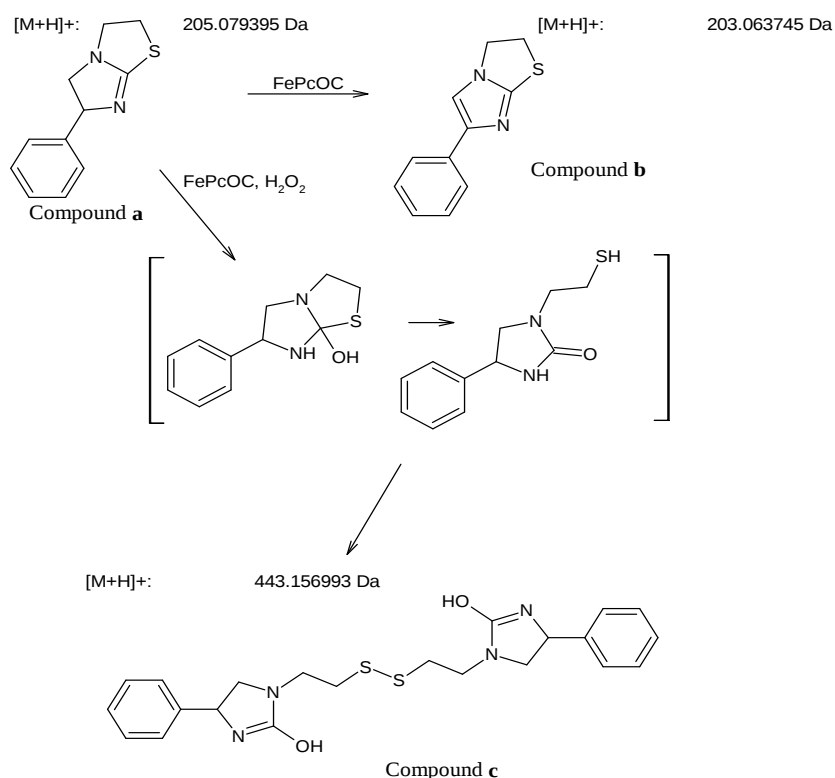
W reakcji utleniania lewamizolu zastosowałam układ podobny do tego opisanego w pracy [H-6], czyli składający się z lewamizolu, oktakarboksyftalocyjaniny żelaza oraz nadtlenu wodoru. W tej reakcji kluczowe jest zrozumienie, jak oddziaływanie tych trzech składników wpływa na szybkość utleniania LEV oraz jakie produkty powstają w wyniku tego procesu. Wpływ stężenia lewamizolu na zmiany absorbancji pasma Q oktakarboksyftalocyjaniny żelaza w czasie został przedstawiony na rys. 21. Uzyskane wyniki

wskazują, że im większe jest stężenie LEV-HCl, tym absorbancja pasma (przy 684 nm) FePcOC maleje wolniej, co oznacza, że chlorowodorek lewamizolu obecny w roztworze spowolnia degradację FePcOC. Może to wynikać z tworzenie aksjalnych kompleksów z cząsteczkami lewamizolu. Nadtlenek wodoru ma zatem „utrudniony dostęp” do jonu Fe^{2+} w FePcOC.



Rys. 21. Wpływ H_2O_2 na absorbancję pasma Q FePcOC ($c_{\text{FePcOC}} = 2,42 \cdot 10^{-6} \text{ mol/L}$, $c_{\text{H}_2\text{O}_2} = 4,83 \cdot 10^{-6} \text{ mol/L}$, $c_{\text{LEV-HCl}} = 2,42 \cdot 10^{-6} \text{ mol/L}$; $1,21 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $2,42 \cdot 10^{-4} \text{ mol/L}$) [H-9]

Analiza LC-MS, przeprowadzona w celu ustalenia struktury produktu utleniania lewamizolu w obecności nadtlenu wodoru i kompleksu FePcOC, umożliwiła dokładniejsze poznanie mechanizmu reakcji oraz identyfikację powstałych produktów. I tak, bezbarwną mieszaninę, zawierającą produkt(y) reakcji chlorowodoru lewamizolu w obecności FePcOC i nadtlenu wodoru, poddaliśmy (wraz z Doktorantem) analizie z wykorzystaniem techniki LC-ESI-MS/MS. Uzyskany chromatogram TIC wskazał trzy główne rozdzielone związki. Związek (a) o czasie retencji 1,56 min odpowiada pozostałości nieprzereagowanego lewamizolu, wciąż obecnego w końcowej mieszaninie. Związek (b) o czasie retencji 1,84 min został zidentyfikowany jako dihydroimidazolowa pochodna LEV, która może powstać bezpośrednio z dehydrogenacji LEV za pośrednictwem FePcOC. Trzeci zidentyfikowany związek (c) o czasie retencji 6,18 min i jonie $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443,13 wydaje się być dimerem (sprężonym) pochodnej LEV. Efektem utworzenia takiego sprężonego związku jest utlenienie (lub hydroliza) wiązania iminowego w lewamizolu i w konsekwencji otwarcie pierścienia tiolanowego (rys. 22).



Rys. 22. Proponowana ścieżka reakcji utleniania LEV w obecności FePcOC i H₂O₂ [H-9]

Przeprowadzone badania wykazały, że FePcOC może być wykorzystana do monitorowania związków o strukturze podobnej do lewamizolu, takich jak histamina. Takie analizy mają szczególne znaczenie w układach biologicznych, ponieważ uzyskane dane mogą wspierać rozwój badań nad lekami przeciwhistaminowymi.

Badania eksperymentalne dotyczące oddziaływania FePcOC z LEV-HCl, pokazały wyraźne zmiany w widmach absorpcyjnych UV-Vis ftalocyjaniny. Aby scharakteryzować zmiany w strukturze i właściwościach spektroskopowych ftalocyjaniny w wyniku utworzenia kompleksu z lewamizolem Doktorant przeprowadził obliczenia DFT dla kompleksów w układzie: FePcOC-LEV [H-9]. Wyniki obliczeń sugerują, że aksjalne oddziaływanie atomu azotu (z LEV) z jonem żelaza (z FePcOC) prowadzi do utworzenia najbardziej stabilnej struktury. Ponadto, wzajemne oddziaływanie FePcOC z LEV powoduje zaburzenie geometrii centrum ftalocyjaniny, przez co atom żelaza zostaje wysunięty z płaszczyzny, a wiązania Fe-N stają się dłuższe. Oprócz tego przeprowadził obliczenia widm absorpcyjnych UV-Vis dla kompleksów FePcOC-LEV, z których wynika, że oddziaływanie aksjalne z atomem azotu LEV powoduje batochromowe przesunięcie i spadek absorbancji pasma Q ftalocyjaniny, co jest zgodne z danymi eksperymentalnymi. W obliczonych widmach UV-Vis pojawia się pasmo przy λ_{max} 430 nm, które również jest widoczne w zmierzonym widmie kompleksu FePcOC-LEV.

5.10. Podsumowanie najważniejszych osiągnięć

Badania opisane w cyklu prac [H-1] do [H-9] znacznie poszerzają wiedzę na temat chemii oktakarboksyftalocyjanin metali. Ich zakres obejmował zaplanowanie i opracowanie metod syntezy tych związków oraz ich identyfikację. W kolejnych etapach badawczych skoncentrowałam się na analizie właściwości spektralnych, fizykochemicznych oraz molekularnych oddziaływań oktakarboksyftalocyjanin metali. Uzupełnienie badań chemicznych stanowiły pomiary biologiczne MPcOC, przeprowadzone między innymi w kontekście ich potencjalnego zastosowania w terapii fotodynamicznej (PDT). Większość ftalocyjanin wykazuje silną tendencję do agregacji oraz ograniczoną rozpuszczalność w wodzie, co utrudnia ich zastosowanie w środowisku biologicznym. Tymczasem wprowadzenie do ftalocyjanin grup karboksylowych, skutecznie eliminuje te niedogodności, czyniąc oktakarboksyftalocyjaniny bardziej obiecującymi dla zastosowań w terapii fotodynamicznej. Szczególną uwagę poświęciłam kompleksom z diamagnetycznymi jonami metali w centrum makropierścienia, takimi jak Zn^{2+} , Al^{3+} i Ga^{3+} , które wykazują duży potencjał w tym obszarze zastosowań, ponieważ cechuje te związki wysoka efektywność generowania reaktywnych form tlenu po naświetleniu, wysoka stabilność chemiczna, fluorescencja i niska toksyczność przed naświetlaniem. Z kolei oktakarboksyftalocyjanina żelaza wykazała interesujące właściwości w kontekście oddziaływań z wybranymi lekami.

Na podstawie przeprowadzonych badań mogę sformułować następujące wnioski:

1. Poprzez cykliczną tetrameryzację prekursora 1,2,4,5-tetracyjanobenzenu lub bezwodnika piromelitowego otrzymałam kompleksy MPcOC według zmodyfikowanych przeze mnie metod (określenie optymalnego stężenia NaOH, czasu prowadzenia hydrolizy zasadowej i temperatury reakcji wraz z kontrolą wydzielania się amoniaku, oczyszczania produktów m.in. przy zastosowaniu metod chromatograficznych). Ich strukturę potwierdziłam przy udziale szeregu analiz, takich jak: widma UV-Vis, IR, 1H NMR, ^{13}C NMR, ESI MS, analizy elementarnej.
2. Badane oktakarboksyftalocyjaniny metali ($ZnPcOC$, $Al(OH)PcOC$, $Ga(OH)PcOC$) wykazują korzystnie silną absorpcję promieniowania oraz posiadają wysoki molowy współczynnik absorpcji w tzw. „oknie terapeutycznym” oraz charakteryzują się niewielką absorpcją w zakresie 400-600 nm.
3. W zbadanym zakresie stężeń, oktakarboksyftalocyjaniny cynku, glinu i galu wykazują dobrą rozpuszczalność w roztworach wodnych o $pH > 7,0$ oraz w DMSO, przyjmując stabilną, monomeryczną formę, pożądaną dla zastosowań w PDT. Dodatkowo, kompleksy

- MPcOC z jonami Zn^{2+} , Al^{3+} i Ga^{3+} w centrum makropierścienia cechują się intensywną fluorescencją w tych środowiskach, co podkreśla ich potencjał w terapii fotodynamicznej.
4. W DMSO badane związki: ZnPcOC , Al(OH)PcOC i Ga(OH)PcOC są stabilne w ciemności i poddane działaniu światła dziennego, natomiast ulegają w niewielkim stopniu fotodegradacji pod wpływem promieniowania czerwonego ($\lambda_{\text{max}}=685 \text{ nm}$), jednak obecność aminokwasów lub albuminy zwiększa ich fotostabilność. Naświetlanie promieniowaniem UV nie jest korzystne dla ZnPcOC .
 5. Wyniki eksperymentalne dotyczące ZnPcOC , Al(OH)PcOC oraz Ga(OH)PcOC i ich kompleksów z aminokwasami, uzupełnione obliczeniami DFT, wyjaśniły sposób oddziaływania aminokwasów z badanymi MPcOC. Obliczenia teoretyczne przewidują prawdopodobne tworzenie się kompleksów ekwatorialnych pomiędzy badanymi MPcOC a cząsteczkami aminokwasów.
 6. W obecności soli tetrabutylamonowych (jodku, bromku, chlorku) ZnPcOC występuje w stabilnej formie, która wykazuje fluorescencję oraz charakteryzuje się pasmem absorpcyjnym przy 760 nm, znajdującym się w „oknie terapeutycznym”.
 7. Oktakarboksyftalocyjaniny metali jako fotouczulacze wykazały działanie cytostatyczne wobec ludzkiej nowotworowej linii czerniaka (Me45), przy czym najlepszym i najbardziej obiecującym fotosensybilizatorem okazała się Ga(OH)PcOC .
 8. Oktakarboksyftalocyjaniny aktywowały nadprodukcję reaktywnych form tlenu – także w kontekście długoterminowym (do 24h), co również jest zgodne z założeniami PDT.
 9. Oktakarboksyftalocyjanina żelaza asocjuje w kwaśnym środowisku, a w roztworach o $\text{pH}>7$ występuje w postaci monomerycznej.
 10. Reakcja monomerycznej formy FePcOC z utleniaczem (H_2O_2 lub NaIO_4) wykazuje podobieństwo do reakcji Fentona, prowadząc do powstania rodników hydroksylowych, które w dalszym etapie prowadzą do utleniania diklofenaku do 5-hydroksydiklofenaku, a następnie do diklofenako-2,5-iminochinonu. Diklofenak oraz jego pochodna iminochinonowa przekształcają się w odpowiednio kationorodnik diklofenaku oraz anionorodnik diklofenako-2,5-iminochinonu, tworząc kompleks z przeniesieniem ładunku, którego maksimum absorpcji odpowiada pasmu D ($\lambda_{\text{max}}=450 \text{ nm}$). Analiza MS/MS ekstraktu poreakcyjnego pozwoliła stwierdzić, że ostatecznym produktem przemiany diklofenaku jest jego dimer diklofenaku ($\lambda_{\text{max}}=308 \text{ nm}$). Jon $[\text{M-H}]^-$ ma wartość m/z 587.

11. Analiza kinetyki reakcji utlenienia diklofenaku za pomocą nadtlenu wodoru w obecności FePcOC, wykazuje, że rząd reakcji względem FePcOC wynosi 0,5, a przybliżony rząd reakcji względem DCF wynosi zero.
12. Przebieg reakcji utleniania diklofenaku w układzie FePcOC-H₂O₂ oraz mieloperoksydaza-H₂O₂ jest podobny zarówno pod względem zmian w widmach absorpcyjnych UV-Vis (powstawanie pasma D), jak i w zakresie produktów końcowych. W obu przypadkach możliwe jest uzyskanie tego samego dimeru diklofenaku jako produktu końcowego.
13. Diklofenak, a przede wszystkim jego produkt utleniania: DCF-D (powstający w układzie FePcOC i H₂O₂) dały obiecujące wyniki w testach biologicznych. Wykazałam cytotoksyczność diklofenaku i DCF-D oraz hamujący wpływ na proliferację komórek, a także biobójcze działanie wobec Gramm-ujemnej pałeczki okrężnicy *Escherichia coli*. Potwierdzone też zostało hamujące działanie diklofenaku i DCF-D na żywotność czerniaka Me45 w teście MTT, a na podstawie wielogodzinnej obserwacji przyżyciowej - hamujący wpływ na namnażanie się komórek.
14. W obecności FePcOC i H₂O₂ następuje częściowe utlenienie lewamizolu a głównym produktem tej reakcji jest dimer LEV, który powstaje w wyniku otwarcia pierścienia tiolanowego.
15. Lewamizol koordynuje się aksjalnie do jonu Fe(II), obecnego w kompleksie FePcOC, który następnie ulega utlenieniu do Fe(III) pod wpływem tlenu atmosferycznego rozpuszczonego w próbce.
16. W buforze (pH=8,0) obecność utleniacza (H₂O₂) powoduje stopniową degradację FePcOC. Obecność chlorowodoru lewamizolu w roztworze spowalnia proces degradacji FePcOC pod wpływem H₂O₂, co najprawdopodobniej wynika z oddziaływań między jonem centralnym FePcOC a cząsteczkami lewamizolu, prowadzących do tworzenia kompleksów aksjalnych.

Moje badania wnoszą istotny wkład w rozwój chemii koordynacyjnej i spektroskopowej, z uwzględnieniem zastosowań oktakarboksyftalocyjanin wybranych metali. Uzyskane wyniki dostarczają cennych informacji na temat ich struktury, właściwości spektroskopowych (absorpcyjnych i emisyjnych) oraz trwałości MPcOC w obecności różnych ligandów i czynników środowiskowych.

W badaniach nad oktakarboksyftalocyjaninami wskazałam na różnice we właściwościach tych związków w zależności od rodzaju jonu centralnego. Kompleksy ZnPcOC, Al(OH)PcOC, Ga(OH)PcOC, dzięki swojej monomerycznej formie, dobrej rozpuszczalności, a przede

wszystkim intensywnej fluorescencji, są odpowiednie do zastosowań w terapii fotodynamicznej. Z kolei FePcOC, choć nie spełnia wymagań dla PDT ze względu na brak fluorescencji, może działać jako czynnik generujący rodniki hydroksylowe, co czyni go cennym kandydatem do zastosowań w procesach utleniających, np. w degradacji zanieczyszczeń organicznych, takich jak diklofenak.

Podsumowując, wyniki moich prac wskazują na potencjał zastosowań oktakarboksyftalocyjanin w chemii i naukach pokrewnych, stanowiąc solidną podstawę do dalszych badań nad ich wykorzystaniem w nowoczesnych technologiach, farmacji i ochronie środowiska.

5.11. Dalsze plany naukowo-badawcze

W dalszej pracy naukowej planuję nadal zajmować się interdyscyplinarnymi badaniami głównie ftalocyjanin, które w pierścieniach benzenowych posiadać będą podstawniki o różnej charakterystyce chemicznej (elektronodonorowe i elektronoakceptorowe). W szczególności zamierzam skupić się na badaniach kompleksów ftalocyjanin z metalami przejściowymi, takimi jak miedź, cynk, żelazo, nikiel, mangan i kobalt. Nacisk pragnę położyć na rozwój kompleksów aktywnych w warunkach biologicznych, które znajdą zastosowanie w terapii fotodynamicznej

We współpracy z dr hab. Magdaleną Skonieczną, prof. PŚ, zamierzam rozszerzyć badania biologiczne, w których planuję połączyć, opartą na już zbadanych przeze mnie fotouczulaczach (MPcOC) terapię fotodynamiczną z immunoterapią realizowaną z zastosowaniem cząsteczek przypominających antyciała (Affibody®). Takie wspomaganie terapii fotodynamicznej immunoterapią daje duże szanse na zwiększenie skuteczności PDT w leczeniu nowotworów złośliwych.

Planuję także kontynuować badania nad zastosowaniem kompleksów ftalocyjaniny żelaza w reakcjach z wybranymi grupami leków, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. W ramach tych prac zamierzam przeprowadzić szczegółowe analizy interakcji oktakarboksyftalocyjaniny żelaza z lekami będącymi pochodnymi sulfonamidów i karboksamidów. Zamierzam również podjąć się syntezy „zmostkowanych” oktakarboksyftalocyjanin żelaza, m.in. μ -oxo i μ -nitrido, co według danych literaturowych, powinno znacznie poprawić właściwości katalityczne takich kompleksów.

Mając na uwadze fakt, że kompleks FePcOC ulega rozkładowi pod wpływem utleniaczy zamierzam przeprowadzić dodatkowe badania i modyfikacje dla jego stabilizacji, które będą obejmowały m.in. zakotwiczenie FePcOC na nośnikach lub wykorzystanie hybrydowych układów katalitycznych.

Zamierzam także kontynuować i rozwijać współpracę, którą rozpoczęłam w ramach odbytego stażu w zespołach dr inż. Jan Kudláček (Politechnika Czeska w Pradze) oraz dr hab. inż. Henryka Kani (Politechnika Śląska). Na podstawie doświadczenia i wiedzy zespołu mam zamiar wykorzystać ftalocyjaniny do opracowania nowoczesnych materiałów hybrydowych, które mogą być wykorzystane w wytwarzaniu powłok ochronnych przed korozją.

Literatura:

- [1] T. Torres, Perspectives in the selective synthesis of phthalocyanines and related compounds, *J. Porphyr. Phthalocyanines*. 04 (2000) 325–330. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1409\(200006/07\)4:4<325::AID-JPP225>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1409(200006/07)4:4<325::AID-JPP225>3.0.CO;2-I).
- [2] T. Nyokong, H. Isago, The renaissance in optical spectroscopy of phthalocyanines and other tetraazaporphyrins, *J. Porphyr. Phthalocyanines*. 08 (2004) 1083–1090. <https://doi.org/10.1142/S1088424604000453>.
- [3] C.C. Leznoff, A.B.P. Lever, *Phthalocyanines Properties and Applications*, Wiley- VCH New York. (1989) 139–247.
- [4] H. Isago, *Optical Spectra of Phthalocyanines and Related Compounds*, Springer Japan, Tokyo, 2015. <https://doi.org/10.1007/978-4-431-55102-7>.
- [5] C.G. Claessens, W.J. Blau, M. Cook, M. Hanack, R.J.M. Nolte, T. Torres, D. Wöhrle, Phthalocyanines and Phthalocyanine Analogues: The Quest for Applicable Optical Properties, *Monatshefte Fuer Chemie/Chemical Mon.* 132 (2001) 3–11. <https://doi.org/10.1007/s007060170140>.
- [6] S. Yamamoto, S. V. Dudkin, M. Kimura, N. Kobayashi, Phthalocyanine Synthesis, in: 2019: pp. 1–168. https://doi.org/10.1142/9789811201813_0001.
- [7] F. Dumoulin, M. Durmuş, V. Ahsen, T. Nyokong, Synthetic pathways to water-soluble phthalocyanines and close analogs, *Coord. Chem. Rev.* 254 (2010) 2792–2847. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.05.002>.
- [8] A.M. Sevim, S. Arıkan, A. Koca, A. Gül, Synthesis and spectroelectrochemistry of new phthalocyanines with ester functionalities, *Dye. Pigment.* 92 (2012) 1114–1121. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2011.07.015>.
- [9] F. Ghani, J. Kristen, H. Riegler, Solubility properties of unsubstituted metal phthalocyanines in different types of solvents, *J. Chem. Eng. Data.* 57 (2012) 439–449. <https://doi.org/10.1021/je2010215>.
- [10] J. Janczak, Coordination properties of diethylenetriamine in relation to zinc phthalocyanine, *Polyhedron.* 178 (2020) 114313. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.114313>.
- [11] E.A. Lukyanets, V.N. Nemykin, The key role of peripheral substituents in the chemistry of phthalocyanines and their analogs, *J. Porphyr. Phthalocyanines*. 14 (2010) 1–40. <https://doi.org/10.1142/S1088424610001799>.
- [12] G. de la Torre, C.G. Claessens, T. Torres, Phthalocyanines: The Need for Selective Synthetic Approaches, *European J. Org. Chem.* 2000 (2000) 2821–2830. [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200008\)2000:16<2821::AID-EJOC2821>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200008)2000:16<2821::AID-EJOC2821>3.0.CO;2-2).
- [13] T. Nyokong, Effects of substituents on the photochemical and photophysical properties of main group metal phthalocyanines, *Coord. Chem. Rev.* 251 (2007) 1707–1722.

- <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.11.011>.
- [14] J.M. Gottfried, Surface chemistry of porphyrins and phthalocyanines, *Surf. Sci. Rep.* 70 (2015) 259–379. <https://doi.org/10.1016/j.surfrep.2015.04.001>.
- [15] M. Grobosch, C. Schmidt, R. Kraus, M. Knapfer, Electronic properties of transition metal phthalocyanines: The impact of the central metal atom (d5–d10), *Org. Electron.* 11 (2010) 1483–1488. <https://doi.org/10.1016/j.orgel.2010.06.006>.
- [16] D. Gounden, N. Nombona, W.E. van Zyl, Recent advances in phthalocyanines for chemical sensor, non-linear optics (NLO) and energy storage applications, *Coord. Chem. Rev.* 420 (2020) 213359. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213359>.
- [17] D. Wöhrle, G. Schnurpfeil, S.G. Makarov, A. Kazarin, O.N. Suvorova, Practical Applications of Phthalocyanines – from Dyes and Pigments to Materials for Optical, Electronic and Photo-electronic Devices, *Macrocyclics*. 5 (2012) 191–202. <https://doi.org/10.6060/mhc2012.120990w>.
- [18] G. de la Torre, C.G. Claessens, T. Torres, Phthalocyanines: old dyes, new materials. Putting color in nanotechnology, *Chem. Commun.* (2007) 2000–2015. <https://doi.org/10.1039/B614234F>.
- [19] X. Li, C. Kim, S. Lee, D. Lee, H.-M. Chung, G. Kim, S.-H. Heo, C. Kim, K.-S. Hong, J. Yoon, Nanostructured Phthalocyanine Assemblies with Protein-Driven Switchable Photoactivities for Biophotonic Imaging and Therapy, *J. Am. Chem. Soc.* 139 (2017) 10880–10886. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b05916>.
- [20] J.H. Zagal, S. Griveau, K.I. Ozoemena, T. Nyokong, F. Bedioui, Carbon Nanotubes, Phthalocyanines and Porphyrins: Attractive Hybrid Materials for Electrocatalysis and Electroanalysis, *J. Nanosci. Nanotechnol.* 9 (2009) 2201–2214. <https://doi.org/10.1166/jnn.2009.SE15>.
- [21] L.B. de O. de Siqueira, A.P. dos Santos Matos, M.R.M. da Silva, S.R. Pinto, R. Santos-Oliveira, E. Ricci-Júnior, Pharmaceutical nanotechnology applied to phthalocyanines for the promotion of antimicrobial photodynamic therapy: A literature review, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 39 (2022) 102896. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102896>.
- [22] J.H. Zagal, S. Griveau, J.F. Silva, T. Nyokong, F. Bedioui, Metallophthalocyanine-based molecular materials as catalysts for electrochemical reactions, *Coord. Chem. Rev.* 254 (2010) 2755–2791. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.05.001>.
- [23] R. Praats, M. Käärrik, A. Kikas, V. Kisand, J. Aruväli, P. Paiste, M. Merisalu, J. Leis, V. Sammelselg, J.H. Zagal, S. Holdcroft, N. Nakashima, K. Tammeveski, Electrocatalytic oxygen reduction reaction on iron phthalocyanine-modified carbide-derived carbon/carbon nanotube composite electrocatalysts, *Electrochim. Acta.* 334 (2020) 135575. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2019.135575>.
- [24] M. Urbani, M.-E. Ragoussi, M.K. Nazeeruddin, T. Torres, Phthalocyanines for dye-sensitized solar cells, *Coord. Chem. Rev.* 381 (2019) 1–64. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.10.007>.
- [25] D. Gounden, N. Nombona, W.E. van Zyl, Recent advances in phthalocyanines for chemical sensor, non-linear optics (NLO) and energy storage applications, *Coord. Chem. Rev.* 420 (2020) 213359. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213359>.
- [26] N. Sehlotho, T. Nyokong, Catalytic activity of iron and cobalt phthalocyanine complexes towards the oxidation of cyclohexene using tert-butylhydroperoxide and chloroperoxybenzoic acid, *J. Mol. Catal. A Chem.* 209 (2004) 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2003.08.014>.

- [27] A. Ogunsipe, T. Nyokong, Effects of substituents and solvents on the photochemical properties of zinc phthalocyanine complexes and their protonated derivatives, *J. Mol. Struct.* 689 (2004) 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2003.10.024>.
- [28] H. Abrahamse, M.R. Hamblin, New photosensitizers for photodynamic therapy, *Biochem. J.* 473 (2016) 347–364. <https://doi.org/10.1042/BJ20150942>.
- [29] W. Jiang, M. Liang, Q. Lei, G. Li, S. Wu, The Current Status of Photodynamic Therapy in Cancer Treatment, *Cancers (Basel)*. 15 (2023) 585. <https://doi.org/10.3390/cancers15030585>.
- [30] X. Li, B.-D. Zheng, X.-H. Peng, S.-Z. Li, J.-W. Ying, Y. Zhao, J.-D. Huang, J. Yoon, Phthalocyanines as medicinal photosensitizers: Developments in the last five years, *Coord. Chem. Rev.* 379 (2019) 147–160. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.08.003>.
- [31] N. Grootboom, T. Nyokong, Iron perchlorophthalocyanine and tetrasulfophthalocyanine catalyzed oxidation of cyclohexane using hydrogen peroxide, chloroperoxybenzoic acid and tert-butylhydroperoxide as oxidants, *J. Mol. Catal. A Chem.* 179 (2002) 113–123. [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(01\)00404-6](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(01)00404-6).
- [32] Z. Bıyıkhoğlu, E.T. Saka, S. Gökçe, H. Kantekin, Synthesis, characterization and investigation of homogeneous oxidation activities of peripherally tetra-substituted Co(II) and Fe(II) phthalocyanines: Oxidation of cyclohexene, *J. Mol. Catal. A Chem.* 378 (2013) 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2013.06.009>.
- [33] E.T. Saka, Preparation, characterization of new Co(II) and Cu(II) phthalocyanines and their catalytic performances in aerobic oxidation of substituted phenols, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 91 (2018) 61–69. <https://doi.org/10.1007/s10847-018-0800-6>.
- [34] C.J. Pereira Monteiro, M.A. Ferreira Faustino, M. da G. Pinho Morgado Silva Neves, M.M. Quialheiro Simões, E. Sanjust, Metallophthalocyanines as Catalysts in Aerobic Oxidation, *Catalysts*. 11 (2021) 122. <https://doi.org/10.3390/catal11010122>.
- [35] D.R. Boston, J.C. Bailar, Phthalocyanine Derivatives from 1, 2, 4, 5-Tetracyanobenzene or Pyromellitic Dianhydride and Metal Salts, *Inorg. Chem.* 11 (1972) 1578–1583. <https://doi.org/10.1021/ic50113a025>.
- [36] D. Wöhrle, U. Hündorf, Polymeric phthalocyanines and their precursors, 6. Synthesis and analytical characterization of some octasubstituted phthalocyanines, *Die Makromol. Chemie.* 186 (1985) 2177–2187. <https://doi.org/10.1002/macp.1985.021861101>.
- [37] S.-J. Kim, M. Matsumoto, K. Shigehara, Synthesis and electrical properties of one-dimensional octacyanometallophthalocyanine ($M \equiv \text{Fe}, \text{Co}$) polymers, *J. Porphyr. Phthalocyanines*. 04 (2000) 136–144. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1409\(200001/02\)4:1<136::aid-jpp213>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1409(200001/02)4:1<136::aid-jpp213>3.0.co;2-j).
- [38] K. Sakamoto, E. Ohno, Synthesis and electron transfer property of phthalocyanine derivatives, *Prog. Org. Coatings*. 31 (1997) 139–145. [https://doi.org/10.1016/S0300-9440\(97\)00029-5](https://doi.org/10.1016/S0300-9440(97)00029-5).
- [39] N.S. Kuznetsova, Nina A, Gretsova, V., Derkacheva, S.A. Mikhaleiko, L.I. Solov'eva, O. Yuzhakova, O.L. Kaliya, E.A. Luk'yanets, Generation of Singlet Oxygen with Anionic Aluminum Phthalocyanines in Water, *Russ. J. Gen. Chem.* 72 (2002) 300–306. <https://doi.org/10.1023/A:1015402524813>.
- [40] A. Suchan, J. Nackiewicz, Z. Hnatejko, W. Waclawek, S. Lis, Spectral studies of zinc octacarboxyphthalocyanine aggregation, *Dye. Pigment.* 80 (2009) 239–244. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2008.06.009>.

- [41] A. Suchan, J. Nackiewicz, M. Bożym, W. Waclawek, Multimeryzation of copper and nickel octacarboxyphthalocyanines, *Ann. Polish Chem. Soc.* (2005) 676–679.
- [42] A. Suchan, J. Nackiewicz, Copper Octacarboxyphthalocyanine Aggregation in Buffered Solutions, *Pol. J. Chem.* 82 (2008) 1489–1502.
- [43] A. Suchan, J. Nackiewicz, J. Hurek, W. Waclawek, Dimerization of Copper Octacarboxyphthalocyanine in Aqueous Solutions, *Pol. J. Chem.* 79 (2005) 1937–1947.
- [44] A. Suchan, J. Hurek, W. Waclawek, J. Nackiewicz, K. Ejsmont, Aggregation of Free-Base Octacarboxyphthalocyanine in Aqueous Solutions, *Pol. J. Chem.* 73 (1999) 2013–2025.
- [45] A.W. Snow, Phthalocyanine Aggregation, in: *Porphyr. Handb.*, Elsevier, 2003: pp. 129–176. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-092391-8.50009-1>.
- [46] K. Dopierala, J. Luczynski, K. Prochaska, Surface properties of the derivatives of lysosomotropic substances against other quaternary ammonium salts, *Adv. Colloid Interface Sci.* 151 (2009) 49–56. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2009.07.006>.
- [47] R. Bonnett, G. Martínez, Photobleaching of sensitizers used in photodynamic therapy, *Tetrahedron.* 57 (2001) 9513–9547. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00952-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00952-8).
- [48] N.A. Kuznetsova, O.L. Kaliya, Oxidative photobleaching of phthalocyanines in solution, *J. Porphyr. Phthalocyanines.* 16 (2012) 705–712. <https://doi.org/10.1142/S1088424612300042>.
- [49] K. Plaetzer, B. Krammer, J. Berlanda, F. Berr, T. Kiesslich, Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects, *Lasers Med. Sci.* 24 (2009) 259–268. <https://doi.org/10.1007/s10103-008-0539-1>.
- [50] Y. Kaneko, Y. Nishimura, T. Arai, H. Sakuragi, K. Tokumaru, D. Matsunaga, UV light and red light chemistry of metallophthalocyanine: wavelength-dependent photochemical reduction of tetrasodium salts of Zn(II) and Cu(II) tetrasulphonatophthalocyanines with amines, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* 89 (1995) 37–44. [https://doi.org/10.1016/1010-6030\(95\)04035-E](https://doi.org/10.1016/1010-6030(95)04035-E).
- [51] Y. Kaneko, Y. Nishimura, N. Takane, T. Arai, H. Sakuragi, N. Kobayashi, D. Matsunaga, C. Pac, K. Tokumaru, Violet emission observed from phthalocyanines, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* 106 (1997) 177–183. [https://doi.org/10.1016/S1010-6030\(97\)00056-7](https://doi.org/10.1016/S1010-6030(97)00056-7).
- [52] A. Kowski, *Fotoluminescencja roztworów*, Wydawnictwo Naukowe PWN, 1992.
- [53] A. Szymonik, J. Lach, Zagrożenie środowiska wodnego obecnością środków farmaceutycznych, *Inżynieria i Ochr. Środowiska.* 15 (2012) 249–263. <http://yadda.icm.edu.pl/baztech/session.action?userAction=property¶meterName=search%2FshowAbstract¶meterValue=false¤tUrl=%2Fbaztech%2Felement%2Fbwmata1.element.baztech-39e0ca51-fa9c-4ea4-9d82-71694a22a2d3¤tApplicationPath=%2Felement%2F>.
- [54] M. Boroń, K. Pawlas, Farmaceutyki w środowisku wodnym-przegląd literatury, *Probl. Hig. i Epidemiol.* 96 (2015) 357–363.
- [55] B. Hoeger, B. Köllner, D.R. Dietrich, B. Hitzfeld, Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout (*Salmo trutta f. fario*), *Aquat. Toxicol.* 75 (2005) 53–64. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.07.006>.
- [56] M. Borecka, G. Siedlewicz, Ł.P. Haliński, K. Sikora, K. Pazdro, P. Stepnowski, A. Białk-Bielińska, Contamination of the southern Baltic Sea waters by the residues of selected pharmaceuticals: Method

- development and field studies, *Mar. Pollut. Bull.* 94 (2015) 62–71. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2015.03.008>.
- [57] J.A.A. de Carvalho Filho, H.M. da Cruz, B.S. Fernandes, F. Motteran, A.L.R. de Paiva, J.J. da S. Pereira Cabral, Efficiency of the bank filtration technique for diclofenac removal: A review, *Environ. Pollut.* 300 (2022) 118916. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.118916>.
- [58] Z. Zhu, Y. Chen, Y. Gu, F. Wu, W. Lu, T. Xu, W. Chen, Catalytic degradation of recalcitrant pollutants by Fenton-like process using polyacrylonitrile-supported iron (II) phthalocyanine nanofibers: Intermediates and pathway, *Water Res.* 93 (2016) 296–305. <https://www-1sciencedirect-1com-1000047qn023a.han.uni.opole.pl/science/article/pii/S004313541630094X?via%3Dihub>.
- [59] S.K. Pandey, S. Yadav, Y. Goel, M.K. Temre, V.K. Singh, S.M. Singh, Molecular docking of anti-inflammatory drug diclofenac with metabolic targets: Potential applications in cancer therapeutics, *J. Theor. Biol.* 465 (2019) 117–125. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2019.01.020>.
- [60] Y. Sun, X. Feng, S. Fu, Application of response surface methodology for optimization of oxytetracycline hydrochloride degradation using hydrogen peroxide/polystyrene-supported iron phthalocyanine oxidation process, *Water Sci. Technol.* (2020). <https://doi.org/10.2166/wst.2020.229>.
- [61] B. Farsipour, A. Faghihi-Zarandi, A. Mozaffari, S. Karami-Mohajeri, Immune response and oxidative stress in workers of a copper concentration factory, *Int. J. Work. Heal. Manag.* 12 (2019) 258–266. <https://doi.org/10.1108/IJWHM-05-2018-0062>.
- [62] N. D'Alessandro, L. Tonucci, M. Bressan, L.K. Dragani, A. Morvillo, Rapid and Selective Oxidation of Metallosulphophthalocyanines Prior to Their Usefulness as Precatalysts in Oxidation Reactions, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2003 (2003) 1807–1814. <https://doi.org/10.1002/ejic.200200620>.
- [63] D. Dimitrakopoulou, I. Rethemiotaki, Z. Frontistis, N.P. Xekoukoulotakis, D. Venieri, D. Mantzavinos, Degradation, mineralization and antibiotic inactivation of amoxicillin by UV-A/TiO₂ photocatalysis, *J. Environ. Manage.* 98 (2012) 168–174. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2012.01.010>.
- [64] G.C. Coles, F. Jackson, W.E. Pomroy, R.K. Prichard, G. von Samson-Himmelstjerna, A. Silvestre, M.A. Taylor, J. Vercruysse, The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance, *Vet. Parasitol.* 136 (2006) 167–185. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.11.019>.
- [65] A. Figueredo, M.L. Charette, J. Maroun, M.C. Brouwers, L. Zuraw, Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: A Systematic Review From the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care's Gastrointestinal Cancer Disease Site Group, *J. Clin. Oncol.* 22 (2004) 3395–3407. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.03.087>.
- [66] R.J. Sundberg, R.B. Martin, Interactions of histidine and other imidazole derivatives with transition metal ions in chemical and biological systems, *Chem. Rev.* 74 (1974) 471–517. <https://doi.org/10.1021/cr60290a003>.
- [67] J. Oni, T. Nyokong, Spectrophotometric and electrochemical studies of the interaction between iron(II) tetrasulphophthalocyanine and histamine, *J. Porphyr. Phthalocyanines.* 06 (2002) 203–210. <https://doi.org/10.1142/S1088424602000233>.

5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ ALBO ARTYSTYCZNĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ

- **Staż naukowy w Politechnice Czeskiej w Pradze (Czech Technical University in Prague), Wydział Mechaniczny, Katedra Inżynierii Produkcji (26-08-2024 do 27-09-2024 r)**

Indywidualny staż naukowy odbyłam na Politechnice Czeskiej w Pradze w dniach od 26-08 do 27-09 2024r. na Wydziale Mechanicznym pod opieką dr inż. Jana Kudláček. W trakcie stażu zajęłam się głównie metodologią badań związanych z zaawansowanymi materiałami opartymi na związkach organicznych, a także prowadziłam badania w tym obszarze. Ponadto uczestniczyłam w badaniach nad elektrochemicznymi właściwościami związków organicznych i ochroną powłok organicznych. Wyniki z przeprowadzonych badań zostały opublikowane w *Materials* 2024, 17, 5604, „*The Effect of Bi on the Kinetics of Growths, Microstructure and Corrosion Resistance of Hot-Dip Galvanized Coatings*”. W przyszłości planuję rozwijać współpracę naukową z dr inż. Janem Kudláček oraz z dr hab. inż. Henrykiem Kanią, (Wydział Inżynierii Materiałowej Politechnika Śląska), rozszerzając ją o obszar projektowania nowoczesnych materiałów funkcjonalnych na bazie ftalocyjanin.

- **Staż naukowy na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu**

Indywidualny staż naukowy odbyłam w formie wizyt na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu w Zakładzie Ziem Rzadkich. Łącznie zrealizowałam 45 dni (w latach 2003-2009), podczas pobytów jednodniowych lub tygodniowych. Staż odbywałam pod opieką naukową prof. dr hab. Stefana Lisa oraz dr hab. Zbigniewa Hnatejko, prof. UAM. Wykonałam pracę badawczą, obejmującą pomiary widm emisyjnych i absorpcyjnych kompleksów ftalocyjanin z różnymi metalami. Ponadto ważnym punktem stażu były konstruktywne dyskusje otrzymanych wyników. Poszerzyłam swoją wiedzę, zarówno praktyczną, jak i teoretyczną w aspekcie prowadzenia badań związanych z wykorzystaniem metod spektroskopowych do badania kompleksów ftalocyjanin. Uczestniczyłam również czynnie w seminariach Zakładu Ziem Rzadkich, wygłaszając referat dotyczący właściwości asocjacyjnych kompleksów ftalocyjanin podstawionych grupami karboksylowymi. Efektem wspólnych badań jest praca: A. Suchan, J. Nackiewicz, Z. Hnatejko, W. Waclawek, S. Lis *Spectral studies of zinc octacarboxyphthalocyanine aggregation*, opublikowana w *Dyes and*

Pigments 80 (2009) 239–244. Kurs teoretyczny oraz praktyczny przyczynił się do podniesienia moich kwalifikacji w zakresie spektroskopii elektronowej.

- **Staż naukowy w Laboratorium Genetyki Molekularnej i Inżynierii Genetycznej, Centrum Biotechnologii Politechniki Śląskiej w Gliwicach (01.12.2016 – 28.02.2017 r.)**

Indywidualny staż naukowy, odbywałam pod opieką naukową dr Magdaleny Skoniecznej. Obejmował on szkolenie z zakresu prowadzenia hodowli komórkowych, technik molekularnych, dotyczących badań na komórkach *in vitro* do oznaczania cyto- i genotoksyczności związków o aktywności biologicznej (MTS, test na klonogenność, test kometowy, test mikrojądrowy) oraz oceny cyklu komórkowego i śmierci komórkowej (apoptoza, nekroza za pomocą cytometrii przepływowej). W ramach stażu wykonałam szereg testów biologicznych i dokonałam oceny uzyskanych wyników dla związków o potencjalnym zastosowaniu w terapii fotodynamicznej (PDT). Kurs teoretyczny i praktyczny przyczynił się do podniesienia moich kompetencji oraz kwalifikacji w zakresie biologii molekularnej związków bioaktywnych. Efektem tego stażu są publikacje ujęta w cyklu [H4], [H7] i [H-8].

- **Staż w Laboratorium Kontroli Jakości NUTRICIA Zakłady Produkcyjne Sp. z o. o. w Opolu (1.10.2009-31.12.2009 r.).**

Aplikowanie na staż odbywało się w ramach konkursu. Projekt „Dobry staż” zorganizowany w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki Priorytet VIII- Poddziałanie 8.2.1 „Wsparcie dla współpracy sfery nauki i przedsiębiorstw”.

W ramach stażu wykonałam m.in. następujące oznaczenia: oznaczanie suchej masy metodą wagową; oznaczenie zawartości białek w żywności; oznaczenie zawartości kwasu askorbinowego; oznaczanie zawartości tłuszczu, oznaczanie gliadyny metodą enzymatyczną, oznaczanie metali (sodu, potasu, wapnia i magnezu) metodą ASA; oznaczanie zawartości białek w żywności, oznaczanie kazeiny metodą enzymatyczną; oznaczanie azotanów(V) w konserwach; ocena sensoryczna produkowanych wyrobów; oznaczanie laktozy, D-glukozy oraz sacharozy w artykułach spożywczych.

Uzyskane wyniki wprowadzałam do centralnego systemu kontroli jakości, który monitoruje procesy technologiczne w firmie NUTRICIA. Uczestniczyłam również w szkoleniach dotyczących wprowadzania nowych oznaczeń produktów spożywczych. Odbyty staż w znacznej mierze poszerzył moją wiedzę w zakresie nowoczesnych metod analizy produktów spożywczych. Zdobytą wiedzę wykorzystałam podczas pracy naukowej, jak również w pracy ze studentami -opracowałam i prowadziłam przedmiot „*Analiza produktów spożywczych*”.

- **Staż w Laboratorium Analitycznym Szpitala Wojewódzkiego w Opolu (1.10.2010-31.03.2011).** Aplikowanie na staż odbywało się w ramach konkursu. Projekt „Wiedza i praktyka-klucz do sukcesu w biznesie” zorganizowany w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki Priorytet VIII- Poddziałanie 8.2.1 „Wsparcie dla współpracy sfery nauki i przedsiębiorstw”.

Staż w Szpitalu Wojewódzkim w Opolu (Laboratorium Analityczne) rozpoczęłam od szczegółowego szkolenia BHP, następnie odbyłam szkolenie stanowiskowe w laboratorium. W czasie odbywania stażu zapoznałam się z następującymi analizami: oznaczanie ilościowe dehydrogenazy mleczajowej w surowicy ludzkiej i osoczu; oznaczanie ilościowe lipazy w surowicy ludzkiej i osoczu; oznaczanie ilościowe magnezu w surowicy ludzkiej i osoczu; oznaczanie mocznika /azotu z mocznika w surowicy ludzkiej, osoczu i moczu; ilościowe oznaczenie triglicerydów; oznaczenie wapnia w surowicy, osoczu i moczu; oznaczenie żelaza w surowicy, osoczu i moczu; oznaczanie stężenia PCT (prokalcytoniny); oznaczanie estradiolu II; oznaczanie TSH; oznaczanie insuliny; oznaczanie D-dimerów, czasu protrombinowego; ilościowe oznaczanie antytrombiny III; ilościowe oznaczanie poziomu fibrynogenu w osoczu cytrynianowym; oznaczanie aktywności białka C; ilościowe oznaczanie albuminy w surowicy ludzkiej i osoczu; oznaczanie etanolu w surowicy ludzkiej i osoczu; oznaczanie aminotransferazy alaninowej w surowicy ludzkiej i osoczu; oznaczanie α -amylazy w surowicy ludzkiej i osoczu; ilościowe oznaczanie aminotransferazy asparaginowej; ilościowe oznaczanie białka całkowitego w surowicy ludzkiej i osoczu; całkowite oznaczanie bilirubiny w surowicy ludzkiej; oznaczanie ilościowe cholesterolu w surowicy ludzkiej i osoczu; oznaczanie fosfatazy zasadowej w surowicy ludzkiej; oznaczanie fosforanu nieorganicznego; oznaczanie glukozy; oznaczanie hemoglobiny; oznaczanie kwasu moczowego; ilościowe oznaczanie kreatyniny w surowicy ludzkiej, osoczu i moczu; pomiar ciśnienia osmotycznego.

W dniu 3-12-2011 roku wygłosiłam dla Zespołu Laboratorium Analitycznego Szpitala Wojewódzkiego w Opolu wykład pt. „Elektrody jonoselektywne”. Ponadto opracowałam i zanalizowałam dane statystyczne dotyczące najczęściej wykonywanych analiz w laboratorium (m.in. bilirubiny, glukozy, AST, LDH, sodu, potasu, chloru). Zdobytą na stażu wiedzę wykorzystuję w badaniach naukowych, jak również podczas pracy ze studentami na kierunku Lekarskim (zajęcia z przedmiotu „Biochemia z elementami Chemii”).

- **Współpraca naukowa**, która zaowocowała wspólnymi publikacjami ujętymi w cyklu prac (H-1 do H-9), jak również tymi poza cyklem:
 - ✓ Dr hab. n. med. Magdalena Skonieczna, prof. PŚ, Wydział Automatyki, Elektroniki i Informatyki/Katedra Inżynierii i Biologii Systemów, Centrum Biotechnologii – Politechnika Śląska. [H-4; H-7; H-8]; [D16; D17; D18; MD11].
 - ✓ Dr Anna Maroń (zespół badawczy prof. dr hab. Barbary Machury), Fizykochemia Związków Metali Przejściowych, Uniwersytet Śląski w Katowicach. [H-3].
 - ✓ Dr hab. Zbigniew Hnatejko, prof. UAM, Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. [D10; MD1].
 - ✓ Prof. dr hab. Stefan Lis, Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. [D10; MD1].
 - ✓ Dr inż. Jan Kudláček, Wydziale Mechaniczny, Politechnika Czeska w Pradze. [D19]
 - ✓ Dr hab. inż. Henryk Kania, Wydział Inżynierii Materiałowej Politechnika Śląska. [D19].

6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ LUB SZTUKĘ.

6.1.Działalność dydaktyczna

Rodzaje prowadzonych zajęć ze studentami:

Laboratorium:

Chemia fizyczna na kierunku Chemia, Biologia, Farmacja, Chemia nauczycielska, Chemia biologiczna, Biologia (studia dzienne i zaoczne)

Chemia organiczna na kierunku Biotechnologia

Chemia analityczna na kierunku Chemia

Biochemia na kierunku Chemia

Analiza produktów spożywczych – autorski przedmiot ogólnouczelniany

Co zawierają leki? - autorski przedmiot ogólnouczelniany

Biochemia z elementami chemii na kierunku Lekarskim

Konwersatorium:

Chemia fizyczna I i II na kierunku Chemia

Wykład:

Chemia fizyczna na kierunku Biologia

Chemia fizyczna I na kierunku Chemia

W roku 2018 opracowałam program zajęć konwersatoryjnych i laboratoryjnych z chemii fizycznej na kierunku Farmacja.

Opiekun/ promotor prac dyplomowych na kierunku chemia Uniwersytetu Opolskiego

Pełniłam rolę opiekuna naukowego w 10 pracach magisterskich, ponadto pełniłam funkcję promotora 4 prac licencjackich oraz 14 prac magisterskich oraz powierzono mi recenzję trzech prac magisterskich.

Promotor prac licencjackich - wykaz

2020r. Dominika Włodarczyk *„Oktakarboksyftalocyjaniny metali jako potencjalne fotokatalizatory w degradacji związków szkodliwych dla środowiska”*

Alicja Półchłopek *„Wpływ czwartorzędowych soli amoniowych na widma absorpcyjne UV-Vis oktakarboksyftalocyjanin metali”*

2021r. Aniela Bekiersz *„Aktywujący wpływ oktakarboksyftalocyjaniny żelaza na proces degradacji diklofenaku”*

Filip Juda *„Utlenianie diklofenaku w obecności oktakarboksyftalocyjaniny manganu i nadtlenu wodoru”*

Promotor prac magisterskich – wykaz

2006r. Katarzyna Kaczor *„Utlenianie wybranych związków siarki w obecności oktakarboksyftalocyjanin”*

2007r. Wioleta Tarara *„Katalityczne utlenianie siarczku sodu i 2-merkaptometanolu w obecności oktakarboksyftalocyjaniny kobaltu”*.

2010r. Maria Hofer *„Katalityczne utlenianie związków siarki w obecności oktakarboksyftalocyjaniny kobaltu”*

2011r. Wioleta Moczygęba *„Badanie oddziaływań oktakarboksyftalocyjanin metali z wybranymi związkami”*

2012r. Anna Kuna *„Badanie oddziaływań oktakarboksyftalocyjaniny niklu z wybranymi składnikami leków”*

Marta Kliber *„Badanie oddziaływań oktakarboksyftalocyjaniny cynku z wybranymi związkami”*

2013r. Ewelina Chudala *„Synteza i badanie właściwości fizykochemicznych oktakarboksyftalocyjaniny glinu”*

2015r. Aleksandra Mrugała *„Badanie oddziaływań oktakarboksyftalocyjaniny żelaza ze związkami szkodliwymi dla środowiska” - praca z wyróżnieniem*

2016r. Iryna Zhmurko „*Badanie oddziaływań oktakarboksyftalocyjaniny kobaltu z wybranymi lekami uciążliwymi dla środowiska*”

2017r. Łukasz Kołodziej „*Oktakarboksyftalocyjaniny metali jako potencjalne katalizatory w procesach degradacji związków szkodliwych dla środowiska*” -**praca z wyróżnieniem**

2022r. Dominika Włodarczyk „*Degradacja diklofenaku w obecności oktakarboksyftalocyjaniny kobaltu*”

Alicja Półchłopek „*Wpływ heksadecylotrimetyloamoniowego bromku na widma absorpcyjne UV-Vis wybranych oktakarboksyftalocyjanin metali*”

2023r. Anieli Bekiersz „*Wpływ różnych czynników na proces degradacji diklofenaku*”

Filip Juda „*Transport przez błony produktów degradacji diklofenaku*”

Recenzje prac magisterskich - wykaz

2006 Danuta Skibińska „*Ocena stężeń radonu na Opolszczyźnie*”

2008 Marcelina Sikora „*Mobilność radionuklidów w poziomach genetycznych gleby leśnej*”

2009 Magdalena Szymańska „*Synteza i właściwości oktacyjano- oraz oktakarboksyftalocyjaniny manganu, cynku i bez metalu*”

Udział w rozwoju młodej kadry naukowej

1. Pełniłam funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim mgr Marty Kliber-Jasik „*Właściwości wybranych oktakarboksyftalocyjanin metali jako potencjalnych fotouczulaczy w terapii fotodynamicznej*”- praca doktorska **z wyróżnieniem** obroniona 27.06.2019 r. na Wydziale Chemii Uniwersytetu Opolskiego. Funkcję promotora pełniła prof. dr hab. Małgorzata A. Broda.
2. Pełniłam funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim mgr Łukasza Kołodzieja „*Właściwości fizykochemiczne oktakarboksyftalocyjanin żelaza i manganu oraz ich zastosowanie w procesach degradacji wybranych związków szkodliwych dla środowiska*”- praca doktorska obroniona 27.10.2022 r. na Wydziale Chemii Uniwersytetu Opolskiego. Funkcję promotora pełniła prof. dr hab. Małgorzata A. Broda.

Nagrody i wyróżnienia

- ✓ Nagroda Rektora Uniwersytetu Opolskiego (za rok 2009/2010) za pełne zaangażowania wykonywanie obowiązków nauczyciela akademickiego, aktywność naukową i organizacyjną oraz działalność na rzecz rozwoju i stałego podnoszenia prestiżu Wydziału;

- ✓ Nagroda Quality za rok akademicki 2018/2019 (**I miejsce**) przyznana za działalność na rzecz podnoszenia jakości kształcenia na Uniwersytecie Opolskim.

6.2.Działalność organizacyjna

- Sekretarz czasopisma CDEM – Chemia-Dydaktyka-Ekologia-Metrologia (półrocznik naukowy) 2003-2004;
- Przygotowanie wniosku o dofinansowanie projektu „Stypendia dla Instytutu Chemii Uniwersytetu Opolskiego”. Projekt realizowany był w Instytucie Chemii UO w latach 2008-2012;
- Członek Rady Wydziału Chemii UO w kadencji 2012-2016 (od 2013 roku) i 2016-2020;
- Senator Uniwersytetu Opolskiego w kadencji 2016-2020;
- Sekretarz Komisji Doktorskiej na Wydziale Chemii UO (2009-2014 r.);
- Członek Rady Programowej Wydziału Chemii 2018/2019;
- Administrator (Koordynator) Wydziałowy Platformy współpracy naukowo-badawczej UO z przedsiębiorstwami Projekt: "Wiedza i praktyka - klucz do sukcesu w biznesie" nr projektu: POKL.08.02.01-16-040/09, okres realizacji: 01.02.2010-30.06.2011;
- Koordynator Wydziału Chemii ds. kontaktów z pracodawcami (01.02.2012-31.12.2012);
- Współorganizator kolejnych, ośmiu edycji (2009-2017) repetytoriów z chemii dla maturzystów. Opracowałam i prowadziłam zajęcia laboratoryjne, wykłady i konwersatoria obejmujące następujące tematy:
 1. Współczesny model budowy atomu-elementy mechaniki kwantowej w ujęciu jakościowym. Promieniotwórczość naturalna i sztuczna
 2. Charakterystyka najważniejszych pierwiastków bloków s, p, d układu okresowego pierwiastków. Zmienność właściwości w grupach i okresach
 3. Systematyka związków nieorganicznych. Tlenki, wodorki, wodorotlenki, kwasy i sole – nazewnictwo, otrzymywanie, właściwości
 4. Chemia w pigułce- rozwiązywanie zadań maturalnych z zakresu rozszerzonego chemii
 5. Próbną maturę z chemii. Omówienie zadań maturalnych.

6.3. Działalność popularyzująca naukę

- Udział w projekcie „Poprawa atrakcyjności studiowania na kierunku chemia w Uniwersytecie Opolskim”- POKL.04.01.02-00-014/09. Wyjazdy do szkół-razem 12 wyjazdów;

- 14.12.2010 r. - wykład dla uczniów II LO w Brzegu „*Dlaczego warto studiować na kierunkach przyrodniczych?*”;
- Projekt POKL/3.3.4/09 „Ponadregionalne programy rozwijania umiejętności uczniów w zakresie kompetencji kluczowych, ze szczególnym uwzględnieniem nauk matematyczno-przyrodniczych, technologii informacyjno-komunikacyjnych, języków obcych, przedsiębiorczości” pt. „Z peryferii do centrum” finansowany z Unii Europejskiej przy udziale budżetu państwa. Pokazy na Wydziale Chemii UO - razem 8 pokazów;
- Udział w projekcie współfinansowanym ze środków Unii Europejskiej- Europejskiego Funduszu Społecznego, nr POKL 09.01.02-16-001/13, działanie 9.1 „Wyrównywanie szans edukacyjnych i zapewnienia wysokiej jakości usług edukacyjnych oświaty”. Czas trwania projektu: styczeń-grudzień 2014 r.;
- Zajęcia i pokazy z uczennicą z Zespołu Szkół Ogólnokształcących im. M. Skłodowskiej-Curie w Opolu –przygotowanie do olimpiady chemicznej -laureatka olimpiady chemicznej w 2017 r.;
- Zajęcia z chemii fizycznej (4 spotkania) dla uczniów klasy patronackiej (klasa o profilu medycznym) UO-Publiczne Liceum Ogólnokształcące nr III z Oddziałami Dwujęzycznymi im. Marii Skłodowskiej-Curie w Opolu;
- Udział w projekcie partnerskim pn. "Odkrywcy Sekretów Nauki - Wzrost kompetencji uczniów nauczycieli szkół podstawowych województwa opolskiego " RPOP.09.01.01-16-064/15 (15.08.2017-15.12.2017 r.);
- Organizacja i przeprowadzenie testu kompetencji poznawczych dla kandydatów na pierwszy rok kierunku lekarskiego na Uniwersytecie Opolskim – 12.07.2017 r.;
- Udział w projekcie "Młodzi Odkrywcy Nauki" realizowanego na Wydziale Chemii (25.01.2017-31.06.2017r.);
- Udział w ośmiu edycjach Festiwalu Nauki;
- Udział w licznych pokazach dla szkół województwa opolskiego (45 pokazów);
- Zajęcia i pokazy z uczennicą z I LO im. Jana III Sobieskiego Carolinum w Nysie, przygotowanie do II etapu Olimpiady Ochrony Środowiska i Chemii Zrównoważonego Rozwoju 2024 r, finalistka olimpiady;

**7. OPRÓCZ KWESTII WYMIENIONYCH W PKT.1-6, WNIOSKODAWCA
MOŻE PODAĆ INNE INFORMACJE, WAŻNE Z JEGO PUNKTU
WIDZENIA, DOTYCZĄCE JEGO KARIERY ZAWODOWEJ**

- Ukończyłam szkolenie *Chromatografia jonowymienna. Nowoczesna metoda oznaczania anionów i kationów w wodach i ściekach*. 26-27.04.2007, Instytut Podstaw Inżynierii Środowiska PAN, Zabrze; uczestnik;
- Ukończyłam szkolenie *Wprowadzenie do obliczeń pakietem TURBOMOLE* 24.04.2009, Uniwersytet Opolski, uczestnik;
- Od 2008 roku egzaminator maturalny z chemii.

Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny

I. WYKAZ OSIĄGNIĘĆ NAUKOWYCH ALBO ARTYSTYCZNYCH, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1. PKT 2 USTAWY

1. Cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b ustawy;

(*) Autor korespondencyjny

Nr	Tytuł pracy	Pkt. MNiSW Rok wydania/(lista 05-01-2024r.)	IF
H-1	Joanna Nackiewicz*, Marta Kliber <i>Synthesis and selected properties of metallo and metal-free 2,3,9,10,16,17,23,24-octacarboxyphthalocyanines</i> ARKIVOC 2015 (i) 269-299. DOI: 10.3998/ark.5550190.p008.923 Mój udział polegał na przygotowaniu całościowej koncepcji publikacji przeglądowej. Odegrałam wiodącą rolę w przygotowanie zakresu tematycznego tej publikacji. Zebrałam część literatury. Ułożyłam rozdziały, które chronologicznie pojawiły się w tej publikacji. Napisałam sześć rozdziałów w manuskrypcie. Jako autor korespondencyjny przeprowadziłam pracę przez proces publikacji. Wspólnie ze współautorką przygotowałam odpowiedzi na uwagi recenzentów.	20 (40)	IF_{5-letni} = 0,8 IF₂₀₁₅ = 1,177
H-2	Marta Kliber, Małgorzata A. Broda, Joanna Nackiewicz* <i>Interactions of zinc octacarboxyphthalocyanine with selected amino acids and with albumin</i> Spectrochim Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc., 2016, 155, 54–60. DOI: 10.1016/j.saa.2015.11.003 Mój udział polegał na opracowaniu całościowej koncepcji badań obejmujących oddziaływanie oktakarboksyftalocyjaniny cynku z wybranymi aminokwasami oraz albuminą. Przygotowałam metodykę pomiarów i przeprowadziłam część badań eksperymentalnych. Odegrałam wiodącą rolę w interpretacji otrzymanych wyników i napisaniu manuskryptu (w części dotyczącej pomiarów widm absorpcyjnych - dane zamieszczone na rys. 2 i 3, tab. 1 i 2, jak również: abstrakt, wstęp, interpretacja wyników (rozdział 3.1 i 3.2), wnioski). Wykonałam i opisałam eksperymenty zamieszczone w „Supplementary data”. Przeprowadziłam wspólnie ze współautorami korektę po uwagach recenzentów. Jako autor	30 (140)	IF_{5-letni} = 3,8 IF₂₀₁₆ = 2,536

	korespondencyjny przeprowadziłam pracę przez proces publikacji.		
H-3	Marta Kliber-Jasik, Małgorzata Anna Broda, Anna Maroń, Joanna Nackiewicz <i>Interactions of amino acids with aluminum octacarboxyphthalocyanine hydroxide. Experimental and DFT studies</i> J. Mol. Model., 2017, 23, 51. DOI: 10.1007/s00894-017-3222-2 Mój udział polegał na opracowaniu całościowej koncepcji badań dotyczących oddziaływania kompleksu oktakarboksyfталocyjaniny glinu z wybranymi aminokwasami oraz albuminą. Przygotowałam metodykę pomiarów. Zsyntezowałam kompleks oktakarboksyfталocyjaniny glinu, przeprowadziłam część pomiarów eksperymentalnych, obejmujących dane zamieszczone na rys. 3, 4, 5a, 5b. Zinterpretowałam otrzymane wyniki i napisałam manuskrypt w następujących częściach: abstrakt, wstęp, omówienie wyników z pomiarów eksperymentalnych (<i>Aggregation studies, Photostability of Al(OH)PcOC and its complexes with amino acids</i>), wnioski. Wykonałam i opisałam eksperymenty zamieszczone w „Supplementary material”. Przeprowadziłam wspólnie ze współautorami korektę po uwagach recenzentów.	25 (40)	IF_{5-letni} = 1,9 IF₂₀₁₇ = 1,507
H-4	Joanna Nackiewicz *, Marta Kliber-Jasik, Magdalena Skonieczna <i>A novel pro-apoptotic role of zinc octacarboxyphthalocyanine in melanoma me45 cancer cell's photodynamic therapy (PDT)</i> J. Photochem. Photobiol. B, 2019, 190, 146–153. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2018.12.002 Mój udział polegał na opracowaniu koncepcji badań związanych z częścią syntetyczną oraz badaniami fizykochemicznymi oktakarboksyfталocyjaniny cynku, doborze metodyki badawczej (wyniki zamieszczone na rys. 2 i 3). Podczas odbywania stażu w Centrum Biotechnologii Politechniki Śląskiej (pod opieką dr Magdaleny Skoniecznej) brałam czynny udział w opracowaniu koncepcji badań związanych z zastosowaniem kompleksu cynku w badaniach biologicznych. Ponadto uczestniczyłam w pomiarach dotyczących części biologicznej tej publikacji (wyniki zamieszczone na rys. 4 i 7). Zinterpretowałam otrzymane wyniki (synteza, pomiary fizykochemiczne) oraz napisałam manuskrypt z pomiarów fizykochemicznych, jak również: abstrakt, wstęp, interpretację wyników (właściwości spektralne, fotostabilność, widma emisyjne) i wnioski. Przygotowałam opis eksperymentów zamieszczonych w „Supplementary materials”. Jako autor korespondencyjny przeprowadziłam manuskrypt przez proces publikacji. Wspólnie ze współautorami wykonałam korektę po uwagach recenzentów.	100 (100)	IF_{5-letni} = 5,3 IF₂₀₁₉ = 4,383

H-5	Joanna Nackiewicz* <i>Effect of quaternary ammonium salts on spectral properties of zinc octacarboxyphthalocyanine</i> J. Mol. Struct., 2020, 1204, 127532. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.127532 Jako twórca pracy monoautorskiej opracowałam koncepcję badań do tej pracy. Dobrałam metody pomiarów i przeprowadziłam pomiary eksperymentalne, które obejmowały wpływ czwartorzędowych soli amoniowych na widma absorpcyjne UV-Vis i emisyjne oktakarboksyftalocyjaniny cynku. Zinterpretowałam otrzymane wyniki, napisałam manuskrypt. Przeprowadziłam pracę przez proces recenzji i publikacji.	70 (70)	IF_{5-letni} = 3,5 IF₂₀₂₀ = 3,196
H-6	Joanna Nackiewicz*, Łukasz Kołodziej, Anna Poliwoda, Małgorzata A. Broda <i>Oxidation of diclofenac in the presence of iron(II) octacarboxyphthalocyanine</i> Chemosphere, 2021, 265, 129145. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.129145 Mój udział polegał na opracowaniu całościowej koncepcji badań i ich koordynacji na każdym etapie prac. Opracowałam warunki syntezy oktakarboksyftalocyjaniny żelaza i uczestniczyłam w syntezie tego kompleksu. Przeprowadziłam część pomiarów eksperymentalnych (dane zamieszczone na rys. 2, 4, 5). Napisałam manuskrypt w części obejmującej: abstrakt, wstęp, interpretację i dyskusję wyników (rozdział 3.1; 3.3; 3,4, 4), wnioski. Wspólnie ze współautorami napisałam odpowiedzi na uwagi recenzentów. Jako autor korespondencyjny przeprowadziłam pracę przez proces publikacji.	100 (140)	IF_{5-letni} = 7,7 IF₂₀₂₁ = 8,943
H-7	Joanna Nackiewicz*, Beata Gąsowska-Bajger, Łukasz Kołodziej, Anna Poliwoda, Kinga Pogoda-Mieszczak, Magdalena Skonieczna <i>Comparison of the degradation mechanisms of diclofenac in the presence of iron octacarboxyphthalocyanine and myeloperoxidase</i> Spectrochim Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc., 2023, 287, 122113. DOI: 10.1016/j.saa.2022.122113 Mój udział polegał na opracowaniu całościowej koncepcji badań i koordynacji prowadzonych równolegle eksperymentów. Przeprowadziłam część pomiarów eksperymentalnych (wyniki zamieszczone na rys. 1 i 3). Zinterpretowałam otrzymane wyniki (rozdział 3.1 i 3.2). Napisałam manuskrypt w części obejmującej abstrakt, część wstępu, materiały i metody (rozdział 2.1-2.3), wyniki i ich interpretację (rozdział 3.1, 3.2), wnioski (część chemiczna). Wspólnie ze współautorami uczestniczyłam w napisaniu odpowiedzi na recenzje. Jako autor korespondencyjny przeprowadziłam pracę przez proces publikacji.	140 (140)	IF_{5-letni} = 3,8 IF₂₀₂₃ = 4,3

H-8	Joanna Nackiewicz*; Marta Kliber-Jasik; Kinga Pogoda-Mieszczak, Magdalena Skonieczna* <i>Gallium octacarboxyphthalocyanine hydroxide as a potential pro-apoptotic drug against cancer skin cells</i> Bioorg Chem 2024;152:107736. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107736. Mój udział polegał na opracowaniu koncepcji badań związanych z częścią syntetyczną tej pracy oraz badaniami fizykochemicznymi oktakarboksyftalocyjaniny galu, jak również na doborze metodyki badawczej. W tym zakresie wykonałam część prac eksperymentalnych (synteza Ga(OH)PcOC; wyniki eksperymentalne zamieszczone na rys. 2a, 2b oraz w tab. 1). Ponadto brałam udział w opracowaniu koncepcji badań związanych z zastosowaniem kompleksu galu w badaniach biologicznych. Uczestniczyłam również w pomiarach dotyczących części biologicznej (wyniki zamieszczone na rys. 3, 7, 8). Zinterpretowałam otrzymane wyniki (właściwości fizykochemiczne, synteza), napisałam manuskrypt w części dotyczącej syntezy kompleksu galu i pomiarów fizykochemicznych dla tego związku. Napisałam również abstrakt, część wstępu, interpretację wyników (rozdział 3.1-3.3), wnioski. Wykonałam i opisałam eksperymenty zamieszczone w „Supplementary data” (rys. 1S-5S; tab. 1S). Brałam udział w napisaniu odpowiedzi na recenzje. Jako jedna z autorek korespondencyjnych przeprowadziłam pracę przez proces publikacji.	100	IF_{5-letni} = 4,7 IF₂₀₂₃ = 4,5
H-9	Joanna Nackiewicz*, Łukasz Kołodziej, Anna Poliwoda, Małgorzata A. Broda <i>Interactions of iron(II) octacarboxyphthalocyanine with levamisole hydrochloride</i> Dye Pigment 2024;231:112432. https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2024.112432 Mój udział polegał na opracowaniu całościowej koncepcji badań i koordynacji prowadzonych równolegle eksperymentów oraz na doborze metodyki badawczej opisanej w rozdziale 3.1-3.3. Przeprowadziłam część pomiarów eksperymentalnych zamieszczonych w rozdziałach 3.1-3.3. Zinterpretowałam otrzymane wyniki, napisałam manuskrypt w części dotyczącej pomiarów widm absorpcyjnych, jak również: abstrakt, część wstępu, interpretację wyników (rozdziały 3.1-3.3), wnioski. Opisałam i wykonałam eksperyment zamieszczony na rys. 1S w „Supplementary data”. Jako autor korespondencyjny przeprowadziłam pracę przez proces publikacji. Wspólnie ze współautorami przeprowadziłam korektę po uwagach recenzentów.	100	IF_{5-letni} = 3,7 IF₂₀₂₃ = 4,1

Razem IF_{rok wydania} = 34,642

Razem IF_{5-letni} = 35,2

Razem punkty MNiSW₂₀₂₄ = 870 pkt

2. Inne, niż wymienione w pkt. I.1, osiągnięcia naukowe.

Oprócz cyklu prac, które stanowią wykaz artykułów naukowych stanowiących osiągnięcie naukowe (prace **H-1** do **H-9**), moją pracę naukową mogę podzielić na kilka etapów, a jej efekty zamieściłam w poniższej tabeli:

1. Synteza oraz właściwości fizykochemiczne ftalocyjanin metali i ftalocyjaniny bez metalu – głównie z podstawnikami karboksylowymi.
2. Wyznaczanie stałych protonowania kwasów wieloprotonowych z wykorzystaniem metod numerycznych, opracowanie nowej metody ich wyznaczania oraz opublikowanie wyników w prestiżowym czasopiśmie edukacyjnym *Journal of Chemical Education*.
3. Badanie postępu oraz kinetyki reakcji pierwszego i pseudo-pierwszego rzędu. Opracowanie metod, w tym na podstawie danych z ćwiczeń studentów, przyczyniło się do opublikowania wyników w czasopiśmie *Química Nova*.
4. Ścisła współpraca z grupą badawczą dr hab. Magdaleny Skoniecznej, prof. PŚ przyczyniła się do opublikowania trzech prac (spoza cyklu). Jedna z nich dotyczy wpływu resweratrolu i berberyny (znanych ze swoich właściwości przeciwnowotworowych) na linie komórkowe raka wątrobowokomórkowego Hep-G2 i Hep-3B z różnym statusem białka p53. Pozostałe natomiast dotyczą zjawiska ferroptozy, które odgrywa istotną rolę w leczeniu nowotworów.
5. Badania odporności korozyjnej powłok, współpraca nawiązana z dr Jan Kudláček i dr hab. Henrykiem Kanią.

DOROBK NAUKOWY DO DOKTORATU, artykuły z czasopism

PD1	J. Hurek, A. Suchan, W. Waławek i J. Nackiewicz: <i>Wyznaczanie stałych dysocjacji kwasów wieloprotonowych drogą aproksymacji z wykorzystaniem metod numerycznych</i> , Chem., Dydak., Ekol., 1997, 2 (1-2), 17-21 <u>Obecnie:</u> <i>Chemistry-Didactics-Ecology-Metrology</i> ; Scopus (2019-); WOS (2012-)	IF ₂₀₂₃ =0,7 Pkt. MNiSW 20
PD2	A. Suchan, J. Hurek, W. Waławek, J. Nackiewicz i K. Ejsmont: <i>Aggregation of Free-Base Octacarboxyphthalocyanine in Aqueous solutions</i> , Polish J. Chem., 1999, 73 (12), 2013-2025.	IF ₁₉₉₉ =0,595 IF _{5-letni} =0,38
PD3	J. Nackiewicz, A. Suchan i W. Waławek: <i>Synteza oktakarboksyftalocyjaniny miedzi oraz cynku</i> , Chem. Dydak., Ekol., Metrol., 2000, 5 (1-2), 63-67. <u>Obecnie:</u> <i>Chemistry-Didactics-Ecology-Metrology</i> ; Scopus (2019-); WOS (2012-)	IF ₂₀₂₃ =0,7 Pkt. MNiSW ₂₀₂₄ 20
PD4	J. Nackiewicz, A. Suchan i W. Waławek: <i>Ftalocyjaniny metali podstawione w pierścieniach benzenoidowych. Właściwości i otrzymywanie oktakarboksyftalocyjaniny kobaltu. Cz. II</i> , Chem., Dydak., Ekol., Metrol., 2001, 6 (1-2), 61-70. <u>Obecnie:</u> <i>Chemistry-Didactics-Ecology-Metrology</i> ; Scopus (2019-); WOS (2012-)	IF ₂₀₂₃ =0,7 Pkt. MNiSW ₂₀₂₄ 20
PD5	J. Nackiewicz, J. Hurek, A. Suchan i W. Waławek: <i>Wyznaczenie stałych multimeryzacji kwasów ftalocyjaninowych w roztworach wodnych</i> , Chem., Dydak., Ekol., Metrol., 2002, 7, 85-89. <u>Obecnie:</u> <i>Chemistry-Didactics-Ecology-Metrology</i> ; Scopus (2019-); WOS (2012-)	IF ₂₀₂₃ =0,7 Pkt. MNiSW ₂₀₂₄ 20

DOROBK NAUKOWY PO DOKTORACIE, artykuły z czasopism

D1	W. Waclawek., A. Suchan., J. Nackiewicz: <i>Association of phthalocyanines in solutions</i> , Ann. Polish Chem. Soc., 2004, 3, 407-410.	
D2	A. Suchan, J. Nackiewicz, W. Waclawek.: <i>Investigation of octacarboxyphthalocyanine multimerization in aqueous solutions</i> , Ann. Polish Chem. Soc., 2004, 3, 415-418.	
D3	A. Suchan, J. Nackiewicz, J. Hurek, W. Waclawek: <i>Dimerization of Copper Octacarboxyphthalocyanine in Aqueous Solutions</i> , Polish J. Chem., 2005, 79 (12), 1937-1947.	IF ₂₀₀₅ =0,513 IF _{5-letni} =0,38
D4	A. Suchan, J. Nackiewicz, W. Waclawek: <i>Association of zinc octacarboxyphthalocyanine in aqueous solutions</i> , Ann. Polish Chem. Soc. 2005, 680-683.	
D5	A. Suchan, J. Nackiewicz J, M. Bożym, W. Waclawek: <i>Multimerization of copper and nickel octacarboxyphthalocyanines</i> , Ann. Polish Chem. Soc. 2005, 676- 679.	
D6	J. Nackiewicz, A. Suchan, W. Waclawek: <i>Cobalt, copper and zinc octacarboxyphthalocyanine activity in anaerobic oxidation of –SH group containing compounds</i> , Ecol. Chem. Eng., 2007, 14, 1120-1127.	Pkt. MNiSW ₂₀₂₄ 20
D7	J. Nackiewicz, A. Suchan, W. Waclawek: <i>Octacarboxyphthalocyanines - catalysts in oxidation of sulfur containing compounds</i> , Ecol. Chem. Eng. S, 2007, 14 (S4), 497-503.	IF ₂₀₂₃ =2,5 Pkt. MNiSW ₂₀₂₄ 40
D8	J. Nackiewicz, A. Suchan, W. Waclawek: <i>Octacarboxyphthalocyanines as catalysts in oxidation of sulfur containing compounds</i> , Proceedings of ECOpole, 2007, 1 (1-2), 191-194.	
D9	A. Suchan, J. Nackiewicz: <i>Aggregation of Copper Octacarboxyphthalocyanine in Buffered Solutions</i> , Polish J. Chem., 2008, 82, 1489-1502.	IF ₂₀₀₈ =0,518 IF _{5-letni} =0,38
D10	A. Suchan, J. Nackiewicz, Z. Hnatejko, W. Waclawek, S. Lis: <i>Spectral studies of zinc octacarboxyphthalocyanine aggregation</i> Dyes and Pigments, 2009, 80, 239-244. DOI: 10.1016/j.dyepig.2008.06.009	IF ₂₀₀₉ = 2,855 IF _{5-letni} = 3,7 Pkt. MNiSW ₂₀₂₄ 100
D11	J. Hurek, J. Nackiewicz: <i>A Simple Method for the Consecutive Determination of Protonation Constants through Evaluation of Formation Curves</i> , J. Chem. Educ. 2013, 90 (5), 604–608. DOI: https://doi.org/10.1021/ed300172a	IF ₂₀₁₃ =1,001 IF _{5-letni} =2,8 Pkt. MNiSW ₂₀₂₄ 70
D12	J. Nackiewicz, A. Suchan, M. Kliber: <i>Oktakarboksyftalocyjaniny - związki o interesujących właściwościach spektralnych, fotochemicznych i katalitycznych</i> , Chemik 2014, 68, 4, 269-272.	Pkt. MNiSW ₂₀₂₄ 20
D13	J. Nackiewicz, A. Suchan, M. Kliber: <i>Octacarboxyphthalocyanines – compounds of interesting spectral, photochemical and catalytic properties</i> , Chemik 2014, 68, 4, 369–376.	Pkt. MNiSW ₂₀₂₄ 20
D14	M. Kliber, M. A. Broda, J. Nackiewicz: <i>Leki w terapii fotodynamicznej PDT</i> , Lek w Polsce, 2015, 25, 24-28.	Pkt. MNiSW ₂₀₁₅ 4
D15	J. Nackiewicz, J. Hurek, A. Wróbel: <i>Practical Aspects of the Analysis of the Progression Curves of First and Pseudo-First Order Reactions</i> , Quim. Nova, 2020, 43 (1), 118-122. DOI: https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170447	IF ₂₀₂₀ =0,961 IF _{5-letni} =0,8 Pkt. MNiSW ₂₀₂₄ 40
D16	M. Skonieczna, M. Adamiec-Organisciok, D. Hudy, A. Dziedzic, L. Los, L. Składany, I. Grgurevic, T. Filipec-Kanizaj, M. Jagodzinski, M. Kukla, J. Nackiewicz: <i>Hepatocellular cancer cell lines, Hep-3B and Hep-G2 display the pleiotropic response to resveratrol and berberine</i> , Advances in Medical Sciences, 2022, 67, 379–385. DOI: https://doi.org/10.1016/j.advms.2022.09.003	IF ₂₀₂₂ =2,7 IF _{5-letni} =2,6 Pkt. MNiSW ₂₀₂₄ 100
D17	M. Adamiec-Organisciok, M. Węgrzyn, Ł. Cienciała, D. Sojka, J. Nackiewicz, M. Skonieczna: <i>Compensative Resistance to Erastin-Induced Ferroptosis in GPX4 Knock-Out Mutants in HCT116 Cell Lines</i> , Pharmaceuticals 2023, 16, 1710. DOI: https://doi.org/10.3390/ph16121710	IF ₂₀₂₃ =4,3 IF _{5-letni} =4,6 Pkt. MNiSW ₂₀₂₄ 140
D18	M. Adamiec-Organisciok, M. Węgrzyn, Ł. Cienciała, N. Magate, J. Nackiewicz, M. Skonieczna: <i>Resistance to death pathway induction as a potential targeted</i>	IF ₂₀₂₃ =1,7 IF _{5-letni} = 3,8

	<i>therapy in CRISPR/Cas-9 knock-out colorectal cancer cell lines</i> , Gastroenterology Rev 2024; 19 (2): 112–120. DOI: https://doi.org/10.5114/pg.2024.134872 .	Pkt. MNiSW ₂₀₂₄ 40
D19	H. Kania, H. Otmačić Čurković, J. Kudláček, A. Kapitanović, J. Nackiewicz, D. Černý, G. Konopkin <i>The Effect of Bi on the Kinetics of Growths, Microstructure and Corrosion Resistance of Hot-Dip Galvanized Coatings</i> , Materials 2024, 17, 5604. DOI: https://doi.org/10.3390/ma17225604	IF ₂₀₂₃ =3,1 IF _{5-letni} = 3,4 Pkt. MNiSW ₂₀₂₄ 140

DOROBIEK NAUKOWY DO DOKTORATU, rozdziały z monografii

MPD1	A. Suchan, J. Nackiewicz i W. Waławek: <i>Octacyano- and octacarboxyphthalocyanines as precursors of polyphthalocyanines</i> , Polsko-Ukraińska Konferencja „Polymers of special applications”, Radom 2002, 220 - 225.	
MPD2	J. Nackiewicz, W. Waławek, A. Suchan: <i>Wpływ asocjacji ftalocyjanin na ich właściwości spektralne</i> , Na pograniczu chemii i biologii, 2003, 9, 95-102.	

DOROBIEK NAUKOWY PO DOKTORACIE, rozdziały z monografii

MD1	J. Nackiewicz, A. Suchan, W. Waławek, S. Lis, Z. Hnatejko: <i>Stale multimeryzacji oktakarboksytalocyjanin w roztworach</i> , Na pograniczu chemii i biologii, 2004, 11, 290-299.	
MD2	M. Bożym, A. Suchan, J. Nackiewicz, W. Waławek: <i>Multimeryzacja oktakarboksytalocyjaniny miedzi</i> , Na pograniczu chemii i biologii, 2005, 13, 237-247.	
MD3	M. Kliber, J. Nackiewicz, M.A. Broda: <i>Oktakarboksytalocyjaniny glinu i cynku jako potencjalne fotouczulacze w terapii fotodynamicznej PDT</i> , Na Pograniczu Chemii i Biologii, 2014, 33, 23-31.	
MD4	A. Suchan, J. Nackiewicz, M. Bożym, W. Waławek W.: <i>Octacarboxyphthalocyanine n-n oligomer stability</i> , W: Polymers of special applications / Okulska-Bożek Małgorzata, Wilczek Maria, 2007, Wydawnictwo Politechniki Radomskiej, ISBN 01642-5278, s. 51-54	
MD5	J. Nackiewicz, A. Mrugała: <i>Ftalocyjaniny – potęga możliwości</i> , IV Wrocławska Konferencja Studentów Nauk Technicznych i Ścisłych, PUZZEL 2015, 52-58.	
MD6	M. Kliber-Jasik, J.Nackiewicz: <i>The application of phthalocyanines in photodynamic therapy PDT</i> , Materiały i Technologie XXI wieku, Katowice, 2016, 412-416.	
MD7	Ł. Kołodziej, J. Nackiewicz: <i>Synteza i właściwości fizykochemiczne ftalocyjaniny manganu</i> , Najnowsze doniesienia z zakresu nauk ścisłych, Wydawnictwo Naukowe Tygiel, Sp. Z o.o., 2017, 93-102.	Pkt. MNiSW ₂₀₁₇ 20
MD8	Ł. Kołodziej, J. Nackiewicz: <i>Ftalocyjaniny metali jako katalizatory w reakcjach redoks związków szkodliwych dla środowiska</i> , Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce – Monografie, Poznań, Młodzi Naukowcy, 2017, 73-78.	Pkt. MNiSW ₂₀₁₇ 5
MD9	M. Kliber-Jasik, J. Nackiewicz, M. A. Broda: <i>Ftalocyjaniny i ich rola w terapii fotodynamicznej</i> . Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce – Monografie, Poznań, Młodzi Naukowcy, 2017, 37–42.	Pkt. MNiSW ₂₀₁₇ 5
MD10	M. Kliber-Jasik, J. Nackiewicz, M. A. Broda: <i>Synteza i charakterystyka spektralna oktakarboksytalocyjanin metali</i> . Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce- Monografie, Poznań, Młodzi Naukowcy, 2017, 43–49.	Pkt. MNiSW ₂₀₁₇ 5
MD11	E. Komisarczyk, B. Klabuhn, A. Stok, K. Herman, A. Gulec, W. Skubisz, A. Mainka, A. Kasprzycka, J. Nackiewicz, K. Małota, A. Urbisz, M. Adamiec-Organiecki, M. Skonieczna: <i>Narażenie na zanieczyszczenia zawarte w pyłach PM10 i PM2,5 drogami wchłaniania: inhalacyjną, dermalną i pokarmową</i> , Współczesne problemy ochrony środowiska i energetyki 2021, 332-343.	Pkt. MNiSW ₂₀₂₁ 20
MD12	J. Nackiewicz: <i>The Influence of Hexadecyltrimethylammonium Bromide on the UV-Vis Absorption Spectra of Zinc Octacarboxyphthalocyanines</i> , Conference	

	Proceedings EURECA-PRO 2023, 3rd EURECA-PRO Conference on Responsible Consumption and Production, 356-358.	
--	--	--

II. WYKAZ AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ ALBO ARTYSTYCZNEJ

1. Wykaz członkostwa w redakcjach naukowych monografii.
-
2. Wykaz wystąpień na krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych lub artystycznych, z wyszczególnieniem przedstawionych wykładów na zaproszenie i wykładów plenarnych.

Wygłoszone wykłady na zaproszenie

1. **J. Nackiewicz:** *Elektrody jonoselektywne*, wykład na zaproszenie wygłoszony w dniu 03.12.2010 r. dla personelu Laboratorium Analitycznego Szpitala Wojewódzkiego w Opolu.
2. **J. Nackiewicz:** *Dlaczego warto studiować na kierunkach technicznych, matematycznych i przyrodniczych?* Spotkanie promocyjne z młodzieżą na Politechnice Opolskiej, 30.09.2009r.
3. **J. Nackiewicz:** *Spectra and electrochemical properties of metal octacarboxyphthalocyanines*, wykład wygłoszony a dniu 22.09.2010 r. w Berlinie podczas odbywania wizyty szkoleniowej w firmie Polymeric.

Krajowe konferencje przed uzyskaniem stopnia doktora nauk chemicznych

(J. Nackiewicz -poster/referat przedstawiony osobiście)

1. **J. Nackiewicz:** *Wyznaczanie stałych protonowania kwasów (referat)*, III Seminarium Zakładu Elektrotechniki Katedry Inżynierii Procesowej Metrologia-Ekologia-Dydaktyka; Lipova Lazne 12-13.06.1998r.
2. **J. Nackiewicz,** W. Waclawek: *Badanie spektralne asocjacji ftalocyjanin (referat)*, IV Seminarium Zakładu Elektrotechniki Katedry Inżynierii Procesowej Metrologia-Ekologia-Dydaktyka, Mytinka 03-04.06.1999r.
3. **J. Nackiewicz,** W. Waclawek: *Synteza i badanie spektralne asocjacji ftalocyjanin, (referat)*, V Konferencja Zakładu Elektrotechniki Katedry Inżynierii Procesowej Metrologia-Ekologia-Dydaktyka, Jesenik 22-23.06.2000r.

4. **J. Nackiewicz**, W. Waclawek: *Synteza i badanie spektralne asocjacji ftalocyjanin (referat)*, VI Konferencja Zakładu Elektrotechniki Katedry Inżynierii Procesowej Metrologia-Ekologia-Dydaktyka; Jesenik 14-15.06.2001r.
5. **J. Nackiewicz**, W. Waclawek: *Badania spektralne ftalocyjanin (referat)*, VII Konferencja Zakładu Elektrotechniki Katedry Technologii Metrologia-Ekologia-Dydaktyka, Bohema 30-31.05.2002r.
6. **J. Nackiewicz**: *Wpływ asocjacji oktakarboksyftalocyjanin na ich właściwości spektralne (referat)*, I Ogólnopolskie Seminarium Doktorantów Wydziałów Chemicznych „Na pograniczu chemii i biologii”, Velke Losiny 03-05.04.2003r.
7. **J. Nackiewicz**, W. Waclawek: *Właściwości elektrokatalityczne metaloftalocyjanin z podstawnikami peryferyjnymi (referat)*, VIII Konferencja Zakładu Badań Fizykochemicznych Katedry Technologii Metrologia-Ekologia-Dydaktyka, Jesenik 19-20.06.2003r.
8. A. Suchan, W. Waclawek, J. Nackiewicz: *Spectral studies of octacarboxyphthalocyanine association (poster)*, XLV Zjazd PTChem, Kraków 09-13.09.2002r.
9. **J. Nackiewicz**, A. Suchan, W. Waclawek, S. Lis, Z. Hnatejko: *Stale multimeryzacji oktakarboksyftalocyjanin w roztworach (referat)* II Ogólnopolskie Seminarium Doktorantów Wydziałów Chemicznych „Na pograniczu chemii i biologii”, Velke Losiny 31.03-03.04.2004r.
10. A. Suchan, W. Waclawek, J. Nackiewicz: *Ftalocyjaniny jako materiały molekularne-multimeryzacja oktakarboksyftalocyjanin w roztworach (referat)* „Nowe Materiały Molekularne” Szkoła Fizykochemii Organicznej, Polanica Zdrój 07-11.06.2004r.

Międzynarodowe konferencje przed uzyskaniem stopnia doktora nauk chemicznych

1. J. Hurek, **J. Nackiewicz**: *Charakterystyka programu komputerowego do wyznaczania stałych protonowania kwasów wieloprotonowych (referat)*, VII Międzynarodowa Konferencja Problemów Dydaktyki Chemii, Opole, 23-24.06.1998 r.
2. J. Hurek, J. Nackiewicz: *Über die Bestimmung von Protonierungskonstanten mehrprotonigen Säuren (referat)*, VIII Międzynarodowe Seminarium o Nauczaniu Chemii; Hradec Kralove-Pilzno 14-17.09.1998r.
3. A. Suchan, **J. Nackiewicz**, W. Waclawek: *Octacyano- and octacarboxyphthalocyanines as precursors of polyphthalocyanines (poster)*, Polsko-Ukraińska Konferencja „Polymers of special applications” Radom, 06-08.07.2000 r.

4. A. Suchan, J. Nackiewicz i W. Waławek: *Phthalocyanines molecule as building block (poster)*, X Międzynarodowa Interdyscyplinarna Konferencja nt. „Jakość kształcenia-kompetencje nauczyciela” Kamień Śląski 29-30.06.2001 r.
5. J. Nackiewicz, A. Suchan, W. Waławek: *Ftalocyjaniny oktapodstawione jako potencjalne katalizatory przydatne w ochronie środowiska (referat)*, Środkowoeuropejska Konferencja ECOpole 01, Jamrozowa Polana 18-20.10.2001 r.
6. J. Nackiewicz, A. Suchan, W. Waławek: *Zjawisko multimeryzacji kwasów ftalocyjaninowych w roztworach (poster)*, XII Międzynarodowa Konferencja o Nauczaniu Chemii, Hradec Kralove 10-12.09.2002 r.
7. J. Nackiewicz, W. Waławek, A. Suchan: *Electrocatalytical properties of octacarboxyphthalocyanines in aqueous solutions (poster)*, Europejski Kongres Młodych Chemików „YoungChem 2003”, Zakopane 22-26.10.2003 r.

Krajowe konferencje po uzyskaniu stopnia doktora nauk chemicznych

1. W. Waławek, A. Suchan, J. Nackiewicz: *Asocjacja ftalocyjanin w roztworach (referat)*, XLVII Zjazd PTChem i SITPChem, Wrocław 12-17.09.2004 r.
2. A. Suchan, J. Nackiewicz, W. Waławek: *Badania multimeryzacji oktakarboksyftalocyjanin w roztworach wodnych (referat)*, XLVII Zjazd PTChem i SITPChem, Wrocław 12-17.09. 2004 r.
3. A. Suchan, J. Nackiewicz, W. Waławek: *Wpływ wybranych czynników fizykochemicznych na asocjację oktakarboksyftalocyjanin (referat)*, XLIX Zjazd PTChem i SITPChem, Gdańsk 18-22.09.2006 r.
4. J. Nackiewicz, A. Suchan, W. Waławek: *Utlenianie wybranych związków siarki w obecności oktakarboksyftalocyjanin (poster)*, XLIX Zjazd PTChem i SITPChem, Gdańsk 18-22.09.2006 r.
5. M. Hofer, J. Nackiewicz, K. Szczegot, R. Słota: *Catalytic oxidation of sulfur compounds on cobalt octacarboxyphthalocyanine (poster)*, XLIII Ogólnopolskie Kolokwium Katalityczne, Kraków, 16-18.03.2011 r.
6. M. Kliber, J. Nackiewicz, M. A. Broda: *Synteza oktakarboksyftalocyjaniny glinu jako potencjalnego fotouczulacza w terapii fotodynamicznej PDT (poster)* 56. Zjazd PTChem i SITPChem, Siedlce, 16-20.09.2013r.
7. M. Kliber, J. Nackiewicz, M.A. Broda: *Synteza właściwości i zastosowanie oktakarboksyftalocyjanin metali (poster)*, IX Targi Wiedzy Technologicznej w ramach

- projektu: Platforma Innowacji Technologicznej Regionu Opolszczyzny V; Opole, 24-25.10.2013r.
8. M. Kliber, J. Nackiewicz, M.A. Broda: *Octacarboxyphthalocyanines - promising compounds in photodynamic therapy PDT (referat)*, Konferencja Użytkowników Komputerów Dużej Mocy, Zakopane, 12-14.03.2014 r.
 9. M. Kliber, J. Nackiewicz, M.A. Broda: *Oktakarboksyftalocyjaniny glinu i cynku jako potencjalne fotouczulacze w terapii fotodynamicznej PDT (referat)*, XII Ogólnopolskie Seminarium Doktorantów „Na pograniczu chemii i biologii”, Karpacz, 21-24.05.2014 r.
 10. M. Kliber, M.A. Broda, J. Nackiewicz: *Octacarboxyphthalocyanines from the Experimental and Theoretical Viewpoint, (referat)*, Konferencja Użytkowników Komputerów Dużej Mocy, Zakopane, 11-13.03.2015 r.
 11. M. Kliber, J. Nackiewicz: *Synteza oktakarboksyftalocyjanin metali jako potencjalnych fotosensybilizatorów stosowanych w terapii fotodynamicznej PDT (referat)*, X Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej (OSCO X), Łódź, 16-18.04.2015 r.
 12. M. Kliber-Jasik, **J. Nackiewicz**: *Badania właściwości spektralnych wybranych oktakarboksyftalocyjanin metali pod kątem ich potencjalnego wykorzystania w terapii fotodynamicznej PDT (referat)*, III Śląskie Spotkania Naukowe, Pyskowice, 03–04.06.2016 r.
 13. M. Kliber-Jasik, J. Nackiewicz, M.A. Broda: *Ftalocyjaniny i ich rola w terapii fotodynamicznej (referat)*, IV Ogólnokrajowa Konferencja Młodzi Naukowcy w Polsce - Badania i Rozwój, Oleśnica, 23-24.11.2016 r.
 14. Ł. Kołodziej, J. Nackiewicz: *Ftalocyjaniny metali jako katalizatory w reakcjach redoks związków szkodliwych dla środowiska (referat)*, IV Ogólnokrajowa Konferencja Młodzi Naukowcy w Polsce - Badania i Rozwój – Oleśnica, 23-24.11.2016 r.
 15. Ł. Kołodziej, J. Nackiewicz: *Właściwości i zastosowanie ftalocyjanin (referat)*, VI Wrocławska Konferencja Studentów Nauk Technicznych i Ścisłych Puzzel, 01-02.04.2017r.
 16. Ł. Kołodziej, J. Nackiewicz: *Synteza i właściwości fizykochemiczne oktakarboksyftalocyjaniny manganu (referat)*, IX Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa Tygiel 18-19.03.2017 r.
 17. **J. Nackiewicz**, M. Kliber-Jasik, M. Skonieczna: *Oktakarboksyftalocyjanina galu jako potencjalny fotosensibilizator w terapii PDT (referat)*, IV Śląskie Spotkania Naukowe, Ustroń 25.03.2017 r.

18. Ł. Kołodziej, J. Nackiewicz, M.A. Broda: *Ftalocyjaniny metali- kiedyś tylko barwniki, a dziś... (poster)* XLVIII Ogólnopolska Szkoła Chemii: Pod strzechą chemii, Karczowiska, 28.04-02.05.2018 r.
19. **J. Nackiewicz**, Ł. Kołodziej, M. Skonieczna: *Biobójcze i antynowotworowe pochodne diklofenaku w badaniach in vitro wobec E. coli sp. i HCT116 (referat)*, VII Śląskie Spotkania Naukowe, Gliwice 29-30.05.2020r. Prezentacja otrzymała wyróżnienie na konferencji.
20. D. Kostka, M. Węgrzyn, D. Zamojski, S. Gałęcki, P. Niesłoń, K. Mierzwa, A. Staszek, D. Fochtman, M. Adamiec, A. Kasprzycka, J. Nackiewicz, A. Mainka, K. Małota, A. Urbisz, A. Szurko, M. Skonieczna: *Organoidowe hodowle komórkowe 3d w ocenie in vitro transmisji zanieczyszczeń środowiskowych i patogenów z powietrza (referat)*, VIII Śląskie Spotkania Naukowe, Gliwice, 21 -22.05.2021 r.
21. **J. Nackiewicz**, Ł. Kołodziej, B. Gąsowska-Bajger, M. Skonieczna: *Zastosowanie transdermalnych pochodnych diclofenaku o potencjale przeciwnowotworowym w badaniach in vitro wobec linii komórkowej ME45 (referat)*, VIII Śląskie Spotkania Naukowe, Gliwice, 21-22.05.2021 r.
22. A. Stok, E. Komisarczyk, B. Klabuhn, K. Herman, A. Gulec, W. Skubisz, A. Mainka, A. Kasprzycka, J. Nackiewicz, B. Gąsowska-Bajger, M. Skonieczna: *Mikro- i nanozanieczyszczenia środowiskowe o potencjale pro- i przeciwnowotworowym w badaniach in vitro (referat)*, IX Śląskie Spotkania Naukowe, Istebna, 27-28.05.2022 r.
23. **J. Nackiewicz**, Ł. Kołodziej, B. Gąsowska-Bajger, A. Poliwoda, M. Skonieczna: *Porównanie aktywności oktakarboksyftalocyjaniny żelaza i mieloperoksydazy w procesie degradacji diklofenaku (referat)*, IX Śląskie Spotkania Naukowe, Istebna, 27-28.05.2022r.
24. **J. Nackiewicz**: *Wpływ czwartorzędowych soli amoniowych na właściwości spektralne wybranego fotosensybilizatora- oktakarboksyftalocyjaniny cynku (referat)*, X Śląskie Spotkania Naukowe, Pokrzywna, 19-21.05.2023 r.
25. **J. Nackiewicz**: *Proces utleniania diklofenaku w obecności oktakarboksyftalocyjaniny kobaltu (poster)*, 65. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Toruń, 18-22.09.2023 r.
26. **J. Nackiewicz**, M. Skonieczna: *Produkty komórkowego rozkładu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) jako potencjalne fotouczulacze w terapiach łączonych (referat)*, XI Śląskie Spotkania Naukowe, Ustroń, 17-19.05.2024 r.

Międzynarodowe konferencje po uzyskaniu stopnia doktora nauk chemicznych

1. A. Suchan, **J. Nackiewicz**, M. Bożym, W. Waclawek: *Octacarboxyphthalocyanine oligomer stability (referat)*, III Polsko-Ukraińska Konferencja „Polymers of special applications” Radom, 15-18.06.2004 r.
2. **J. Nackiewicz**, A. Suchan, W. Waclawek: *Octacarboxyphthalocyanines as catalysts in oxidation of sulfur containing compounds (referat)*, XVI Central European Conference ECOpole, Jamrozowa Polana, 17-19.10.2007 r.
3. B. Boroń, A. Szurko, M. Rams, A. Sochanik, R. Wrzalik, Z. Ujma, J. Nackiewicz, K. Balin, A. Ratuszna: *Zinc octacarboxyphthalocyanine – a possible photosensitizer for photodynamic therapy (poster)*, 13th Gliwice Scientific Meetings, 19-20.11.2009 r.
4. J. Nackiewicz, M. Kliber, M. Broda: *Synthesis and properties of aluminium octacarboxyphthalocyanine – a potential photosensitizer for photodynamic therapy, (poster)*, 17th Gliwice Scientific Meetings, 15-16.11.2013 r.
5. M. Kliber, J. Nackiewicz, M.A. Broda: *Properties of aluminium- and zinc octacarboxyphthalocyanines from the theoretical and experimental point of view (poster)*, Polish-Taiwanese Conference “From Molecular Modeling to Nano- and Biotechnology”, Opole-Groszowice, 04-06.09.2014 r.
6. J. Nackiewicz, M. Kliber: *Photodegradation of zinc octacarboxyphthalocyanine in aqueous solutions (poster)*, II Międzynarodowa Konferencja Naukowa OXYGENALIA 2014 Poznań, 07-08.11.2014 r.
7. J. Nackiewicz, M. Kliber, M. Skonieczna: *Synthesis and properties of zinc octacarboxyphthalocyanine – a potential photosensitizer for photodynamic therapy (poster)*, 18th Gliwice Scientific Meetings, Gliwice, 21-22.11.2014 r.
8. M. Kliber-Jasik, M.A. Broda, J. Nackiewicz: *Interactions of zinc octacarboxyphthalocyanine with selected amino acid- theoretical calculations (referat)*, 2nd Polish-Taiwanese Conference “From Molecular Modeling to Nano- and Biotechnology”, Opole-Groszowice, 26-28.08.2015 r.
9. **J. Nackiewicz**, M. Kliber-Jasik, M. Skonieczna: *A novel pro-apoptotic role of zinc-phthalocyanines in melanoma Me45 cancer cells PDT therapy (poster)*, 19th Gliwice Scientific Meetings, Gliwice, 20-21.11.2015 r.
10. **J. Nackiewicz**, M. Kliber-Jasik, M. Skonieczna: *Novel aluminium phthalocyanines as potential pro-oxidative and pro-apoptotic drugs against melanoma Me45 cancer cells (poster)*, 19th Gliwice Scientific Meetings, Gliwice, 20-21.11.2015 r.

11. M. Kliber-Jasik, J. Nackiewicz: *The application of phthalocyanines in photodynamic therapy PDT (referat)*, 18th International student academic session „Materials and Technologies of 21st century”, Katowice, 19.05.2016 r.
12. M. Kliber-Jasik, M.A. Broda, J. Nackiewicz: *Interactions of amino acids with selected phthalocyanines. DFT study (poster)*, Modeling and Design of Molecular Materials 2016, Trzebnica, 26-30.06.2016 r.
13. M. Kliber-Jasik, M.A. Broda, J. Nackiewicz: *Influence of amino acids on the photostability of water-soluble octacarboxyphthalocyanines of Zn(II), Al(III) and Ga(III) (poster)*, 3rd Polish-Taiwanese Conference „From Molecular Modeling to Nano- and Biotechnology”, Taipei, Taiwan, 27- 29.06.2016 r.
14. **J. Nackiewicz**, M. Kliber-Jasik: *Photodegradation of metallo-octacarboxyphthalocyanines in solutions (poster)*, III Międzynarodowa Konferencja Naukowa OXYGENALIA 2016 Oblicza TLENU, Kraków, 18-19.11.2016 r.
15. M. Skonieczna, M. Kliber-Jasik, **J. Nackiewicz**: *Novel gallium phthalocyanine as potential pro-apoptotic drug against melanoma Me45 cancer cells (poster)*, 20th Gliwice Scientific Meetings, Gliwice 18-19.11.2016 r.
16. Ł. Kołodziej, M.A. Broda, J. Nackiewicz: *Interactions of drug pollution with octacarboxyphthalocyanine complexes. Theoretical study (poster)*, 3rd Symposium on Weak Molecular Interactions, Opole 27-29.03.2017 r.
17. Ł. Kołodziej, M.A. Broda, J. Nackiewicz: *Interactions of levamisole with iron octacarboxyphthalocyanine. Experimental and DFT study (poster)*, Modeling and Design of Molecular Materials, Polanica Zdrój 24-28.06.2018 r.
18. Ł. Kołodziej, M.A. Broda, J. Nackiewicz: *Interactions of diclofenac with iron octacarboxyphthalocyanine. Experimental and DFT study (poster)*, 4th Polish-Taiwanese Conference From Molecular Modeling to Nano- and Biotechnology, Opole-Groszowice 29-31.08.2018 r.
19. **J. Nackiewicz**, Ł. Kołodziej, M.A. Broda, M. Skonieczna: *Bioactive potential of Diclofenac derivatives in long-term anti-microbe and anti-cancer studies against E.coli sp. and HCT116 cell line (poster)*, 23th Gliwice Scientific Meetings, Gliwice 22-23.11.2019 r.
20. K. Pogoda, K. Fityka, K. Giercuskiewicz, O. Kocikowska, W. Taran, A. Kasprzycka, J. Nackiewicz, M. Skonieczna: *Adipocytokines stimulate adscs to ros production, and improve cancer cells viability in presence of AgNPs (poster)*, 24th Gliwice Scientific Meetings, Gliwice, 20-21.11.2020 r.

21. E. Komisarczyk, B. Klabuhn, A. Stok, K. Herman, A. Gulec, W. Skubisz, A. Mainka, A. Kasprzycka, J. Nackiewicz, A. Urbisz, K. Małota, M. Adamiec-Organisziok, M. Skonieczna: *Studies of transdermal environmental micro- and nano-pollutants (poster)*, 25th Gliwice Scientific Meetings, Gliwice 19-20.11.2021 r.
22. **J. Nackiewicz**, B. Gąsowska-Bajger, Ł. Kołodziej, A. Poliwoda, M. Skonieczna: *Iron octacarboxyphthalocyanine and myeloperoxidase as structural analogues in the degradation of diclofenac in the presence of hydrogen peroxide (poster)*, 26th Gliwice Scientific Meetings, Gliwice 18-19.11.2022 r.
23. **J. Nackiewicz**: *The Influence of Hexadecyltrimethylammonium Bromide on the UV-Vis Absorption Spectra of Zinc Octacarboxyphthalocyanines (poster)*, 3rd EURECA-PRO Conference on Responsible Consumption and Production, Chania, Kreta 26-29.09.2023 r.
24. T. Kupka, N. Makieieva, J. Nackiewicz, B. Blicharska, M. Witek, M. Jewgiński, *Black and green tea from the NMR point of view (poster)*, Red Hot Fluorine 19F MRI & SAMS meet Kraków MRI Workshop, Kraków 04-06.12.2023r.
25. H. Kania, J. Kudláček, H. Otmačić Ćurković, D. Černý, J. Nackiewicz, *The influence of Bi addition in zinc bath on the corrosion resistance of coatings (referat)* 29th Hot Dip Galvanizing Conference, Špindlerův Mlýn, 15-17.10. 2024.
26. H. Kania, J. Kudláček, H. Otmačić Ćurković, D. Černý, J. Nackiewicz, *Wpływ dodatku Bi w kąpeli cynkowej na konstytuowanie powłok i ich odporność korozyjną (referat)*, X Międzynarodowa Konferencja Cynkownicza, Mierzęcin, 09-11.10.2024.

3. Wykaz udziału w komitetach organizacyjnych i naukowych konferencji krajowych lub międzynarodowych, z podaniem pełnionej funkcji.

- Komitet organizacyjny 40. Zjazdu PTChem w Opolu w 2008 roku (sekretarz sekcji 03 „Chemia fizyczna i teoretyczna”);
- Członkostwo w Komitecie naukowym konferencji: VII Śląskie Spotkania Naukowe 29-30.05.2020 r., Gliwice;

4. Wykaz uczestnictwa w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych, z podziałem na projekty zrealizowane i będące w toku realizacji, oraz z uwzględnieniem informacji o pełnionej funkcji w ramach prac zespołów.

- 1998-2003. Międzynarodowy projekt CEE Framework IV, INCO-Copernicus, IC15-CT98-0124 "Cycling trace metals in sustainable management of agricultural soils. Fertility requires the inventory of input metals (FERTILIA)". Koordynator projektu prof. Nelson Marmiroli (Uniwersytet w Parmie). Prof. dr hab. inż. Witold Waclawek (Uniwersytet Opolski) był jednym z partnerów realizujących ten projekt. W ramach tego projektu prowadziłam pomiary fizykochemiczne próbek gleby i roślin. Zdobyte doświadczenia przyczyniły się do rozwinięcia moich przyszłych badań w kierunku degradacji produktów szkodliwych dla środowiska z zastosowaniem kompleksów oktakarboksyftalocyjanin metali i opublikowania prac (z tematyki ekologicznej):

- ✓ J. Nackiewicz, A. Suchan, W. Waclawek: *Cobalt, copper and zinc octacarboxyphthalocyanine activity in anaerobic oxidation of –SH group containing compounds*, Ecol. Chem. Eng., 2007, 14, 1120-1127.

- ✓ J. Nackiewicz, A. Suchan, W. Waclawek: *Octacarboxyphthalocyanines - catalysts in oxidation of sulfur containing compounds*, Ecol. Chem. Eng. S, 2007, 14 (S4), 497-503.

- ✓ J. Nackiewicz, A. Suchan, W. Waclawek: *Octacarboxyphthalocyanines as catalysts in oxidation of sulfur containing compounds*, Proceedings of ECOpole, 2007, 1 (1-2), 191-194.

Brałam również czynny udział w międzynarodowej konferencji ECOpole, która tematycznie wpisuje się w zakres treści realizowany w projekcie FERTILIA.

- W latach 1999-2010 zrealizowałam cztery projekty (tzw. badania własne) w ramach konkursów przeprowadzonych w Instytucie Chemii UO.

- Ekspert w projekcie POWR.03.05.00-00-z098/17. Projekt współfinansowany przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego, od 09-2020 do 12-2023 r., (5 edycji), współpraca naukowa- Politechnika Śląska. Realizowane projekty były wyłonione w wyniku konkursu, spośród wielu zgłoszonych w każdej edycji.

- ✓ Edycja V

Antynowotworowa terapia fotodynamiczna (PDT) w hamowaniu rozwoju komórek macierzystych nowotworowych (cancer stem cells) i ograniczająca infekcje wirusowe u osób otyłych.

- ✓ Edycja VI

Zintegrowana platforma testowania molekularnego naturalnych i syntetycznych związków bioaktywnych.

✓ Edycja VII

Badanie transdermalnych mikro- i nanozanieczyszczeń środowiskowych, związków syntetycznych i pochodnych diclofenaku o potencjale pro- i przeciwnowotworowym w badaniach in vitro z użyciem zaawansowanych systemów hodowli 3D.

✓ Edycja VIII

Nieinwazyjne badanie biodostępności (transportu) substancji aktywnych poprzez obserwacje mechanizmów dkomórkowego wnikania i lokalizacji w komórkach in vitro.

✓ Edycja IX

Indukcja regulowanej śmierci komórkowej w liniach nowotworowych poddanych edycji genomu techniką CRISPR/Cas9 w obecności niesteroidowych leków przeciwzapalnych i ich pochodnych.

Efektem udziału w projekcie POWR.03.05.00-00-z098/17 są opublikowane prace ujęte w cyklu: H-7; H-8.

- VI konkursu o przyznanie finansowania projektów studenckich kół naukowych (Program Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza). Współpraca naukowa z dr hab. Magdaleną Skonieczną, prof. PŚ. Konkurs jest zorganizowany w ramach projektu *Włączenia studentów w badania naukowe za pośrednictwem kół naukowych, w ramach programu Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza*, w związku z udziałem Politechniki Śląskiej w programie Inicjatywa Doskonałości-Uczelnia Badawcza

Temat projektu: *Produkty komórkowego rozkładu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), jako potencjalne fotouczulacze w terapiach łączonych.* Termin realizacji (01-10-2024 do 28-02-2025 r.) Pełniona funkcja-ekspert.

Złożone wnioski grantowe:

W latach 2009-2022 byłem współautorką kilku wniosków projektowych zgłoszonych sukcesywnie w ramach konkursu NCN OPUS. (*Zastosowanie uryny do celów nawozowych; Rozkład farmaceutyków za pomocą elektrokatalizy; Ftalocyjaniny jako katalizatory procesów elektrochemicznego utleniania refrakcyjnych związków z grupy farmaceutyków; Terapia fotodynamiczna wspomagana związkami złota(III) i platyny(II) z pochodnymi terpirydy; Przeciwnowotworowa terapia kombinowana z wykorzystaniem kompleksów ftalocyjanin z grupami polarnymi; Indukcja regulowanej śmierci komórkowej w liniach nowotworowych poddanych edycji genomu techniką CRISPR/Cas9 w obecności niesteroidowych leków przeciwzapalnych i ich pochodnych*). Zgłoszone, interdyscyplinarne projekty powstały dzięki ścisłej współpracy z naukowcami z Politechniki Śląskiej, Uniwersytetu Śląskiego oraz Uniwersytetu Jagiellońskiego.

5. Wykaz członkostwa w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych wraz z informacją o pełnionych funkcjach.

- Członek *Polskiego Towarzystwa Chemicznego* od 2018 r.; nr 992684
- Członek *Society of Porphyrins and Phthalocyanines*, 2010-2011r.; nr SPP01475

6. Wykaz staży w instytucjach naukowych lub artystycznych, w tym zagranicznych, z podaniem miejsca, terminu, czasu trwania stażu i jego charakteru.

- Staż naukowy w Politechnice Czeskiej w Pradze (Czech Technical University in Prague), Wydział Mechaniczny, Katedra Inżynierii Produkcji (26-08-2024 do 27-09-2024 r)
- Staż naukowy na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii, Zakład Ziem Rzadkich. Łącznie zrealizowałam 45 dni (w latach 2003-2009), podczas pobytów jednodniowych lub tygodniowych.
- Staż naukowy w Laboratorium Genetyki Molekularnej i Inżynierii Genetycznej, Centrum Biotechnologii Politechniki Śląskiej w Gliwicach (01.12.2016 – 28.02.2017 r.)
- Staż w Laboratorium Kontroli Jakości NUTRICIA Zakłady Produkcyjne Sp. z o. o. w Opolu (1.10.2009-31.12.2009 r.).
- Staż w Laboratorium Analitycznym Szpitala Wojewódzkiego w Opolu (1.10.2010-31.03.2011).

7. Wykaz członkostwa w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism wraz z informacją o pełnionych funkcjach (np. redaktora naczelnego, przewodniczącego rady naukowej, itp.).

Coatings “*Molecular Research Progress on Corrosion Mechanisms and Advanced Coatings for the Protection of Metals and Alloys*”. Zeszyt posiada trzech redaktorów, z których jestem jednym, lecz nie pełnię roli redaktora głównego.

8. Wykaz recenzowanych prac naukowych lub artystycznych, w szczególności publikowanych w czasopismach międzynarodowych.

- Inorganic Chemistry Communications (IF 3,8) - 3 prace
- Inorganica Chimica Acta (IF 2,8) – 1 praca
- Current Cancer Therapy Reviews (IF 0,6) – 1 praca
- Letters in Organic Chemistry (IF 0,8) – 1 praca

9. Wykaz uczestnictwa w programach europejskich lub innych programach międzynarodowych.
1998-2003 Międzynarodowy project CEE Framework IV, INCO-Copernicus, IC15-CT98-0124 "Cycling trace metals in sustainable management of agricultural soils. Fertility requires the inventory of input metals (FERTILIA)". Koordynator projektu prof. Nelson Marmiroli (Uniwersytet w Parmie)
 10. Wykaz udziału w zespołach badawczych, realizujących projekty inne niż określone w pkt. II.4.
-
 11. Wykaz uczestnictwa w zespołach oceniających wnioski o finansowanie badań, wnioski o przyznanie nagród naukowych, wnioski w innych konkursach mających charakter naukowy lub dydaktyczny.
- Zespół oceniający wystąpienia w trakcie konferencji - VIII Śląskie Spotkania Naukowe, 21-22.05.2021r, Gliwice;

III. WSPÓŁPRA Z OTOCZENIEM SPOŁECZNYM I GOSPODARCZYM

1. Wykaz dorobku technologicznego.
-
 2. Współpraca z sektorem gospodarczym.
- **Wyjazd studyjny Drezno – Bautzen, Niemcy (14-16.06.2010 r)** realizowany w ramach projektu „Od nauki do biznesu, projekt wsparcia spin-off”.
 - **Wizyta Szkoleniowa- Polymerics GmbH - Landsberger Allee, Berlin (20-25.09.2010 r).** Projekt współfinansowany przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego pt. „Od nauki do biznesu. Projekt wsparcia spin-off”.

Wizyta rozpoczęła się od szkolenia ogólnozakładowego, którego tematem były informacje o firmie, jej profil, działalność, główne kierunki rozwoju. Firma powstała w 1996 roku jako spin-off z Uniwersytetem Humboldta w Berlinie. Od początku swojej działalności była ukierunkowana na badania, rozwój oraz biznes. Kierownikiem oraz założycielem firmy Polymerics jest dr Anieli Listner. Firma współpracuje z następującymi uczelniami: Uniwersytetem Humboldta, Uniwersytetem w Brighton, Uniwersytetem w Lund. Firma specjalizuje się w produkcji, m.in. klejów odpornych na wysokie temperatury, polimerów

adsorpcyjnych, produktów ognioodpornych. Firma posiada certyfikat ISO 9001 oraz kilka patentów.

Podczas odbywania wizyty szkoleniowej zapoznałam się z funkcjonowaniem następującej aparatury wykorzystywanej w laboratorium: BET, Pore Size, Thermal Analysis, HPLC, GPC, UV-VIS, FTIR. Podczas odbywania wizyty szkoleniowej w firmie POLYMERICS dzieliłam się swoją wiedzą i doświadczeniem z pracownikami firmy. Przedstawiłam referat dotyczący zakresu mojej pracy badawczej. Ponadto w ostatnim dniu wizyty szkoleniowej odbyłam wizytę w Instytucie Chemii na Uniwersytecie Humboldta.

- **Wizyta studyjna w przedsiębiorstwie Zschimmer & Schwarz, Niemcy**, w ramach projektu POKL.08.02.01-16-024/10 realizowanego przez Uniwersytet Opolski pn. „Nauka dla przemysłu – przemysł z nauką” (05-07.03-2012 r.).

3. Wykaz uzyskanych praw własności przemysłowej, w tym uzyskanych patentów krajowych lub międzynarodowych.

-

4. Wykaz wdrożonych technologii.

-

5. Wykaz wykonanych ekspertyz lub innych opracowań wykonanych na zamówienie instytucji publicznych lub przedsiębiorców.

-

6. Wykaz udziału w zespołach eksperckich lub konkursowych.

-

7. Wykaz projektów artystycznych realizowanych ze środowiskami pozaartystycznymi.

-

IV. DANE NAUKOMETRYCZNE

1. Informacja o punktacji Impact Factor (w dziedzinach i dyscyplinach, w których parametr ten jest powszechnie używany jako wskaźnik naukometryczny).

Sumaryczny 5-letni **Impact Factor** (według listy Web of Science Core Collection)

58,04

(przed doktoratem **0,38** po doktoracie **57,66**)

2. Informacja o liczbie cytowań publikacji wnioskodawcy, z oddzielnym uwzględnieniem autocytowań

Liczba cytowań publikacji wg bazy Web of Science Core Collection (stan na dzień: 21.01.2025): 152

(bez autocytowań, stan na dzień: 21.01.2025): **119**

3. Informacja o posiadanym indeksie Hirscha

Indeks Hirscha, wg bazy *Web of Science Core Collection* (stan na dzień: 16.12.2024 r.): **7**

4. Informacja o liczbie punktów MNiSW

Sumaryczna liczba punktów MNiSW wg wykazu czasopism i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych (z dnia 05-01-2024r) wynosi:

1739

(przed doktoratem **80** po doktoracie **1659**)

SUMARYCZNE ZESTAWIENIE OSIĄGNIĘĆ WNIOSKODAWCY (dane wg stanu na dzień 16-12-2024r.)

Kryterium	Przed uzyskaniem stopnia doktora 1996-2004	Po uzyskaniu stopnia doktora 2004-2024	W sumie
Publikacje w czasopismach z bazy WoS	1	21	22
Publikacje [H1]-[H9]	-	9	9
Sumaryczny IF wg roku opublikowania [H1]-[H9]	-	34,642	34,642
Sumaryczny IF _{5-letni} [H1]-[H9]	-	35,2	35,2
Punkty MNiSW ₂₀₂₄ [H1]-[H9]	-	870	870
Publikacje spoza cyklu (bez H-1 do H-9) czyli artykuły PD1-D19	5	19	24
Punkty MNiSW ₂₀₂₄ PD1-PD5	80	-	80
Punkty MNiSW ₂₀₂₄ D1-D19	-	734	734
Sumaryczny IF _{rok opubl./IF_{5-letni}} PD1-PD5	0,595/0,38	-	0,595/0,38
Sumaryczny IF _{rok opubl./IF_{5-letni}} D1-D19	-	17,648/22,46	17,648/22,46
Rozdziały w monografii	2	12	14
Punkty MNiSW MPD1-MD12	-	55	55
Cytowania wg bazy WoS	11	141	152
Cytowania wg bazy WoS bez autocytowań	11	108	119
Indeks Hirscha wg bazy WoS	1	6	7

Joanna Nackiewicz

.....

(podpis wnioskodawcy)