

Голові спеціалізованої вченої ради
ДФ 41.051.017
у Одеському національному
університеті імені І.І. Мечникова
доктору хімічних наук, професору
Сейфулліній Інні Йосипівні

ВІДГУК

офіційного опонента доктора хімічних наук, професора, завідувача кафедри
фізичної хімії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Мчедлова-Петросяна Миколи Отаровича на дисертаційну роботу

**Стельмаха Сергія Ігоровича «Аналіз і прогнозування властивостей
молекулярних наноб'єктів методами хемоінформатики»**, представлену на
здобуття наукового ступеня доктора філософії галузі 10 «Природничі науки» за
спеціальності 102 «Хімія».

Дисертація С. І. Стельмаха присвячена **актуальній темі** – прогнозуванню
властивостей нанорозмірних оксидів металів у водному середовищі. Метою цієї
дисертації є дослідження особливостей впливу природи та розмірних
характеристик низки наноксидів на їх властивості, зокрема, на токсичність, у
рамках симплексного представлення молекул методами QSAR/QSPR.

Дисертація викладена на 127 сторінках (разом із анотацією) і складається зі
Вступу, трьох розділів та списку використаних джерел (136 найменувань).

Це добре обґрунтоване, логічно побудоване, завершене наукове
дослідження. Одержані результати мають **як фундаментальне теоретичне, так і
практичне значення**, зокрема, для біомедичних досліджень.



У Вступі надано переконливі докази щодо стрімкого зростання інтересу в світі до нанотехнологій і розповсюдження нанооб'єктів, зокрема, нанооксидів металів, у всіх сферах охорони здоров'я, промисловості, технологій, біоінженерії. У той же час, великого значення набуває проблема ендо- та екобезпечності використання наночастинок різних типів. Автором добре доведено доцільність вибору саме нанооксидів для подальшого теоретичного дослідження.

У першому розділі дається стисла, але досить інформативна класифікація наночастинок за галузями використання та за хімічним складом і структурою. Виділено десять параметрів, за якими слід класифікувати наночастинки. Цікавою є інформація про антибатність розміру та токсичності. Найбільш детально розглянуто нанооксидні системи, зокрема – фізико-хімічні параметри – розмір, форма, площа поверхні та поверхнева енергія, кристалічна структура, агрегаційні та дисперсійні властивості, електроповерхневі властивості та хімічний склад, вплив факторів цільової клітини. Розглянуто різні аспекти використання наночастинок оксидів у медицині. Це внутрішньотканинна терапія, імунотерапія, діагностика, реконструкція тканин та ранозагоєння, біосенсори та антимікробні засоби.

Нарешті, детально розглянуто моделювання нанооксидів. Відзначається, що проведення токсикологічних випробувань для кожного нанооксиду є трудомістким та ресурсовитратним, тому доцільно створювати обчислювальні методи. Наприклад, моделювати взаємозв'язок структура-активність та структура-властивість (QSAR/QSPR) для прогнозування токсичності нанооксидів. Розглянуто особливості дескрипторів для nanoQSAR/QSPR. Зазначається, що моделі nanoQSAR/QSPR пропонують переваги зменшення витрат та більш високої

швидкості проведення досліджень перед впровадженням таких наноматеріалів до виробництва та застосування.

В другому розділі розглянуто методи та моделі для розрахунків. Для побудови комбінованої бази даних наноксидів (КБДН) використовувалась інформація, отримана з різноманітних літературних джерел; поточна версія КБДН включає записи по 188 наночастинкам з врахуванням таких параметрів: радіус частинки, гідродинамічний радіус, дзета-потенціал, енергії E_g , дані по цитотоксичності до *Escherichia coli* та клітин лінії кератиноцитів людини HaCaT. У КБДН були реалізовані пошукові, фільтрувальні, сортувальні механізми та експорт даних.

Далі зроблено всі необхідні кроки, в тому числі машинне навчання, оцінка надійності QSAR/QSPR моделей, вилучення взаємно корельованих дескрипторів, віртуальний скринінг, оцінка областей застосування моделей тощо, і в результаті розроблено програмне забезпечення для вирішення поставленої задачі.

Основні результати роботи викладені в третьому розділі («Аналіз і прогнозування властивостей наночастинок оксидів методами QSAR/QSPR (експериментальна частина)»). Після формування вибірок даних для цитотоксичності, дзета-потенціалу, енергії заборонених зон здійснено побудову дескрипторного опису наноксидів, nanoQSAR та nanoQSPR моделювання нанотоксичності та дзета-потенціалу наноксидів побудована експертна система “nanoExpert” розрахована на широку аудиторію без наявності спеціальних навичок, тобто може бути використана також фахівцями, які не працюють в галузі хемоінформатики і не займаються професійно nanoQSAR/QSPR дослідженнями.

В результаті проведення дисертаційного дослідження **вирішено важливу наукову задачу**: розроблено систему QSAR/QSPR моделей, що адекватно прогнозують низку властивостей наночастинок оксидів. Показано ефективність застосування методу симплексного представлення наночастинок для побудови моделей та виявлено, що використання 1D симплексних дескрипторів дає можливість описувати різноманітні властивості nanoоксидів. Сформовано комбіновану базу даних nanoоксидів, що складається з 188 наночастинок та містить інформацію відносно брутто-формули nanoоксиду, номінального розміру, гідродинамічного радіусу та значення активностей/властивостей, що моделювалися. Побудовано адекватні nanoQSAR/QSPR моделі для таких властивостей, як: цитотоксичність до клітин *Escherichia coli* (pEC_{50}) та клітин HaCaT (pLC_{50}), дзета-потенціал (ζ), енергія заборонених зон (E_g). Прогнозуюча здатність цих моделей оцінена на рівні 73–93 %. Виявлено, що важливими параметрами для моделювання властивостей nanoоксидів є крос-дескриптори, які дозволяють оцінити ефект взаємодії різноманітних структурних факторів на досліджувану властивість. Середній внесок крос-дескрипторів в розрахункові значення властивостей, що вивчаються, склав ≈ 46 %. Виявлено, що найбільший вплив мають електростатичні взаємодії (48 %). Вагомий внесок (33 %) мають також ван-дер-ваальсові взаємодії разом з іншими характеристиками оксидів, які визначають їхню природу.

Є деякі зауваження та побажання.

1. Поряд з цитотоксичністю цікаво було би розглянути ще й *фотоцитотоксичність* ноночастинок.

2. Для обчислення дзета-потенціалу рівняння Смолуховського і Хюккеля–Онзагера є граничними, а рівняння Генрі (наприклад, в наближенні Ошими) придатне для всього діапазону розмірів частинок та іонної сили. Але, на жаль, в багатьох публікаціях приведені лише значення ζ без будь-яких деталей. Найбільш ймовірним є використання авторами експериментальних досліджень рівняння Смолуховського.

3. До розгляду даних електронної мікроскопії та динамічного розсіювання світла в класичній редакції слід додати ще відносно нову методологію НТА (nanoparticle tracking analysis). В майбутньому відповідні параметри можна було би долучити до КБДН.

4. Цікавим для розгляду властивостей нанооксидних систем було би використання ізоелектричної точки, беручи до уваги великий банк таких даних [M. Kosmulski. *Advances in Colloid and Interface Science* 238 (2016) 1–61.].

Ці коментарі, зрозуміло, ніяк не впливають на загальну позитивну оцінку цієї роботи. Основні наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані в дисертації, достатньо обґрунтовані та є достовірними.

Результати опубліковані в 6 статтях і тезах конференцій (серед яких 2 статті в міжнародних журналах).

Аналіз тексту дисертації свідчить про **дотримання автором вимог академічної доброчесності**. Дисертаційне дослідження містить посилання на використання джерела інформації. Автором надано достовірну інформацію про результати наукової діяльності та використані методики досліджень. Таким чином у рецензованій дисертації **не виявлено ознак академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації та інших порушень**.

Дисертаційна робота «Аналіз і прогнозування властивостей молекулярних нанооб'єктів методами хемоінформатики» відповідає вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у вищих навчальних закладах (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 261 від 23.03.2016 р. (зі змінами і доповненнями від 03.04.2019 р. № 283), зокрема вимогам, передбаченим пунктом 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 р. № 167, а також вимогам, передбаченим пунктом 2 Вимог про оформлення дисертацій, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40, а її автор, Стельмах Сергій Єгорович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «хімія».

Офіційний опонент

Завідувач кафедри фізичної хімії

Харківського національного університету

імені В. Н. Каразіна

доктор хімічних наук, професор

член-кореспондент НАН України

М.О. Мchedlov-Петросян

