

Одеський національний університет імені І.І. Мечникова

Міністерство освіти і науки України

Одеський національний університет імені І.І. Мечникова

Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

СТЕЛЬМАХ СЕРГІЙ ІГОРОВИЧ

УДК 544.165:54.31:004.94

## ДИСЕРТАЦІЯ

### АНАЛІЗ І ПРОГНОЗУВАННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ МОЛЕКУЛЯРНИХ НАНООБ'ЄКТІВ МЕТОДАМИ ХЕМОІНФОРМАТИКИ

102 – Хімія

10 – Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Стельмах С.І.  
(підпис здобувача)

Науковий керівник: чл.-кор. НАН України Кузьмін Віктор Євгенович,  
доктор хімічних наук, професор

Одеса – 2021

## АНОТАЦІЯ

Стельмах С. І. Аналіз і прогнозування властивостей молекулярних нанооб'єктів методами хемоінформатики. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102-Хімія. Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, МОН України, Одеса, 2021.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню особливостей впливу природи та розмірних характеристик низки наночастинок оксидів на їх цитотоксичність та властивості в рамках симплексного представлення молекулярної будови методами nanoQSAR/QSPR.

В результаті ретельного пошуку та детального порівняльного аналізу існуючих баз даних нанооб'єктів, що містять інформацію необхідну для nanoQSAR/QSPR моделювання – виявлено потребу у створенні бази даних, придатної до застосування в рамках даного дослідження. Сконструйовано Комбіновану Базу Даних Нанооксидів (КБДН), яка містить інформацію щодо 188 наночастинок оксидів з огляду на такі їх характеристики як: будова, параметри розміру (радіус частинки, гідродинамічний радіус); та активності/властивості: дзета-потенціал, енергія  $E_g$  (заборонені зони – ширини проміжків значень енергії в яких не існує делокалізованих одноелектронних станів), дані щодо цитотоксичності до клітин *Escherichia coli* та клітин HaCaT.

Використовуючи дані з КБДН, проведено процедуру «курації» даних та сформовано чотири вибірки для дослідження впливу параметрів наночастинок на відповідну активність/властивість. Побудована система 1D дескрипторного опису наночастинок оксидів із застосуванням симплексних, інтегральних, «рідкої краплі», індивідуальних та крос-дескрипторів.

Отримані 1D моделі наночастинок оксидів були використані для побудови адекватних nanoQSAR/QSPR моделей для відповідних активностей/властивостей за допомогою методу машинного навчання PLS (часткових найменших квадратів).

Одержані nanoQSAR моделі цитотоксичності до клітин *Escherichia coli* ( $R^2 = 0.93$ ,  $R^2_{\text{test}} = 0.97$ ) та клітин HaCaT ( $R^2 = 0.83$ ,  $R^2_{\text{test}} = 0.91$ ) були валідовані та інтерпретовані. Крос-валідацію ( $Q^2_{\text{LOO}} = 0.90$ ,  $Q^2_{\text{LOO}} = 0.71$  відповідно) здійснено за процедурою виключення по одному (Leave-One-Out). Проведений кластерний аналіз та інтерпретація за відносними дескрипторними внесками показали, що одним з основних факторів, що визначає цитотоксичність наночастинок оксидів, є величина заряду йону металу.

Побудовано консенсусну nanoQSPR модель для дзета-потенціалу ( $R^2 = 0.89$ ,  $R^2_{\text{test}} = 0.81$ ). Валідацію моделі ( $Q^2_{\text{cv}} = 0.81$ ) проведено відповідно до процедури п'ятикратної перехресної перевірки (five-fold cross-validation). Здійснено додаткове оцінювання прогностичної здатності моделі за допомогою зовнішнього тестування ( $R^2_{\text{ext.test}} = 0.83$ ). Проведена інтерпретація показала значний вплив взаємодії структурних факторів – сумарний відносний внесок крос-дескрипторів склав ~81%.

Проведено nanoQSPR моделювання енергії  $E_g$ . Статистичні показники побудованої консенсусної моделі ( $R^2 = 0.83$ ,  $Q^2_{\text{cv}} = 0.74$ ,  $R^2_{\text{test}} = 0.73$ ) свідчать про здатність до задовільного прогнозу досліджуваної властивості. Було проведено структурну інтерпретацію отриманої моделі, за результатами якої виявлено, що найбільш впливовими є фактори електростатичних та Ван дер Ваальсових взаємодій.

Отримані nanoQSAR/QSPR моделі для цитотоксичності до клітин *Escherichia coli* та HaCaT, дзета-потенціалу, енергії  $E_g$  було об'єднано в експертну систему «*nanoExpert*». Експертну систему було інтегровано у програмне забезпечення Methods of Data Analysis (© Artemenko A.G.) та

інтерфейс користувача. Показано, що експертна система є програмним забезпеченням орієнтованим на широку аудиторію і придатним до проведення моделювання користувачами низки активностей/властивостей наночастинок оксидів без наявності спеціальних навичок в галузі хемоінформатики та nanoQSAR/QSPR моделювання.

*Ключові слова:* наночастинок оксидів, комп'ютерне моделювання, взаємозв'язок структура-активність, взаємозв'язок структура-властивість, симплексне представлення молекулярної будови, цитотоксичність, дзета-потенціал, заборонена зона.

## SUMMARY

Stelmakh S.I. Analysis and prediction of properties of molecular nanoobjects by chemoinformatics methods.

Thesis for scientific degree of Doctor of Philosophy in Chemistry (speciality 102-Chemistry). I.I. Mechnikov National University of Odesa, Ministry of Education and Science of Ukraine, Odesa, 2021.

The thesis is devoted to the study of influence of the peculiarities of nature and dimensional characteristics on cytotoxicity and other properties of a row of oxide nanoparticles by nanoQSAR/QSPR methods within simplex representation of molecular structure approach.

A thorough research and detailed comparative analysis of existing databases of nanoobjects containing information required for nanoQSAR/QSPR modeling revealed the need to create a database suitable for usage in scope of this study. The Combined Database of Nanooxides (CDN) has been constructed, which contains information on 188 oxide nanoparticles including such characteristics as structure and size parameters as well as some activities/properties: zeta potential, energy  $E_g$  (band gaps - an energy range in a solid where no electronic states can exist), data on cytotoxicity to *Escherichia coli* cells and HaCaT cells.

The data curation procedure was performed using data from the CDN and four datasets were formed to study the influence of nanoparticle parameters on the corresponding activity/property. A system of 1D descriptors of oxide nanoparticles is constructed with the application of simplex, integral, "liquid drop", individual and cross-descriptors.

The obtained 1D models of oxide nanoparticles were used to construct adequate nanoQSAR / QSPR models for the corresponding activities/properties using the PLS (partial least squares) machine learning method.

The obtained nanoQSAR models of cytotoxicity to *Escherichia coli* cells ( $R^2 = 0.93$ ,  $R^2_{\text{test}} = 0.97$ ) and HaCaT cells ( $R^2 = 0.83$ ,  $R^2_{\text{test}} = 0.91$ ) were validated and interpreted. Cross-validation ( $Q^2_{\text{LOO}} = 0.90$ ,  $Q^2_{\text{LOO}} = 0.71$  respectively) was performed by the Leave-One-Out procedure. The cluster analysis and interpretation by descriptors relative influence showed that one of the main factors determining the cytotoxicity of oxide nanoparticles is the magnitude of the metal ion charge.

A consensus nanoQSPR model for the zeta potential was constructed ( $R^2 = 0.89$ ,  $R^2_{\text{test}} = 0.81$ ). Model validation ( $Q^2_{\text{cv}} = 0.81$ ) was performed according to the five-fold cross-validation procedure. An additional assessment of the predictive ability of the model was performed using external testing ( $R^2_{\text{ext.test}} = 0.83$ ). The performed interpretation showed a significant influence of the interaction of structural factors - total relative contribution of cross-descriptors was  $\sim 81\%$ .

NanoQSPR modeling of  $E_g$  energy was performed. Statistical indicators of the constructed consensus model ( $R^2 = 0.83$ ,  $Q^2_{\text{cv}} = 0.74$ ,  $R^2_{\text{test}} = 0.73$ ) indicate the ability to adequately predict the studied property. A structural interpretation of the obtained model was performed, it was found that the most influential factors are electrostatic and Van der Waals interactions.

The obtained nanoQSAR/QSPR models for cytotoxicity to *Escherichia coli* and HaCaT cells, zeta potential,  $E_g$  energy were combined into the “*nanoExpert*” expert system. The expert system was integrated into the Methods of Data Analysis software (© Artemenko A.G.) and the corresponding user interface. It is shown that the expert system is software aimed at a wide audience and suitable for modeling of a row of activities/properties by users without special skills in chemoinformatics and nanoQSAR/QSPR modeling.

*Keywords:* oxide nanoparticles, computer modeling, structure-activity relationship, structure-property relationship, simplex representation of molecular structure, cytotoxicity, zeta potential, band gap.

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

1. Kuz'min V., Ognichenko L., Sizochenko N., Chapkin V., **Stelmakh S.**, Shyrykalova A., Leszczynski J. Combining Features of Metal Oxide Nanoparticles: Nano-QSAR for Cytotoxicity. *International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships*. 2019. Vol. 4, № 1. P. 28-40.  
Особистий внесок здобувача: проведено розрахунок дескрипторів, проведено побудову, оптимізацію та валідацію моделей.
2. Kuz'min V., Artemenko A., Ognichenko L., Hromov A., Kosinskaya A., **Stelmakh S.**, Sessions Z., Muratov E. Simplex representation of molecular structure as universal QSAR/QSPR tool. *Structural Chemistry*. 2021. Vol. 32, № 5. P. 1365–1392.  
Особистий внесок здобувача: брав участь у написанні розділу огляду, присвяченого моделюванню наночастинок.
3. **Стельмах С. І.**, Кузьмін В. Є., Огніченко Л. М. QSPR моделі для прогнозу дзета-потенціалів наночастинок оксидів. *Вісник ОНУ*. 2021. Том 26, № 2(78), С. 89–100.  
Особистий внесок здобувача: проведено розрахунок дескрипторів, проведено побудову, оптимізацію та валідацію моделей. Сумісно зі співавторами проведено інтерпретацію та обговорення результатів.
4. Ognichenko L., Shyrykalova A., **Stelmakh S.**, Tinkov O., Kuz'min V. The importance of Effects of Structural Factors Interaction for Metal Oxides Nanoparticles in QSAR Models for Cytotoxicity. *Nanoscience & Nanotechnologies : book of abstracts of 15<sup>th</sup> International Conference, Thessaloniki, 3-6 July 2018. Thessaloniki, Greece, 2018. P. 203.*
5. **Stelmakh S.**, Ognichenko L., Kuz'min V. Nano-QSPR for zeta potential of metal oxides. *Chemistry, Physics and Technology of Surface : proceedings of Ukrainian Conference with International participation*



dedicated to 90<sup>th</sup> birthday of Aleksey Chuiko, Academician of NAS of Ukraine, Kyiv 21-22 October 2020. Kyiv, Ukraine, 2020. P. 171.

6. **Stelmakh S.**, Kuz'min V. QSPR vs Molecular Docking. Adducts of [60] fullerene as potential HIV-1 PR inhibitors. *Science, Innovation, Quality* : book of Papers of 1<sup>st</sup> International Scientific-Practical Conference, Berdyansk 17-18 December 2020. Berdyansk, Ukraine, 2020. P. 122.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	12
ВСТУП .....	13
РОЗДІЛ 1. НАНОСИСТЕМИ. ТИПИ, ВЛАСТИВОСТІ, ЗАСТОСУВАННЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЇХ МОДЕЛЮВАННЯ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)..	19
1.1 Наночастинки. Загальні положення.....	21
1.2 Методи характеризування нанооб'єктів.....	27
1.3 Нанооксиди.....	32
1.4 Моделювання нанооксидів .....	43
1.5 Короткі висновки .....	49
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	51
2.1 Набір даних та побудова Комбінованої Бази Даних Нанооксидів (КБДН) .....	54
2.1.2 «Курація» даних.....	57
2.2 Дескриптори .....	59
2.3 Машинне навчання та методологія QSAR/QSPR.....	65
2.4 Програмне забезпечення .....	71
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ І ПРОГНОЗУВАННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАНОЧАСТИНОК ОКСИДІВ МЕТОДАМИ QSAR/QSPR (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА) .....	77
3.1 Формування вибірок даних.....	77
3.2 Побудова дескрипторних систем .....	83
3.3 NanoQSAR моделювання цитотоксичності нанооксидів до клітин <i>Escherichia coli</i> (pEC <sub>50</sub> ) та до HaCaT (pLC <sub>50</sub> ). .....	86
3.4 NanoQSPR моделювання дзета-потенціалу (ζ) нанооксидів .....	94

3.5 NanoQSPR моделювання параметрів енергій $E_g$ наноксидів .....	100
3.6 Експертна система « <i>nanoExpert</i> » .....	104
ВИСНОВКИ .....	109
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	111

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AP	– агрегаційний параметр
CI	– ковалентний індекс
CoMFA	– порівняльний аналіз молекулярних полей
CPP	– поляризаційна сила катіону
DA/AD	– область застосовності
kNN	– метод <i>k</i> -найближчих сусідів
LSM	– ґратчасте та симплексне моделювання (ПЗ)
MDA	– методи аналізу даних (ПЗ)
PLS	– метод часткових найменших квадратів
(Q)SAR	– (кількісні) співвідношення структура-активність
QSPR	– кількісні співвідношення структура-властивість
SiRMS	– симплексне представлення молекулярної структури
SV	– розмірний параметр
AB3	– автоматичний вибір змінних
ГА	– генетичний алгоритм
ГР	– гідродинамічний радіус
ДРС	– динамічне розсіювання світла
ЕОМ	– електронно-обчислювальна машина
ЮПАК (IUPAC)	– міжн. союз фундаментальної та прикладної хімії
КБДН	– комбінована база даних наноксидів
КПА	– контекстний порівняльний аналіз
МД	– молекулярна динаміка
ММ	– молекулярна механіка
ММК	– методи Монте-Карло
НР	– номінальний розмір
ОС	– операційна система
ПАР	– поверхнево-активні речовини
ПЗ	– програмне забезпечення
ПСП	– простір структурних параметрів
СД	– симплексний дескриптор
SEM	– сканувальна електронна мікроскопія
ТЕМ	– трансмісійна електронна мікроскопія

## ВСТУП

### **Актуальність та обґрунтування вибору теми дослідження.**

У сучасному світі, де прогрес залежить від попиту та людство живе динамічніше, ніж будь-коли, звичні для нас речі змінюються, а нові технології освоюють ринки кожного дня. Самоочисні надлегкі матеріали, нанопроцесори, засоби швидкісної передачі та обробки даних, ефективна зелена енергетика, сучасна медицина, що передбачає адресне доставлення ліків та навіть розгортання внутрішніх «фабрик» лікарських засобів *In Situ* – все це вже сучасні реалії, а не вектори майбутнього технологічного розвитку.

Надзвичайно великий вплив на швидкість технологічного прогресу, новітньої медицини та фармації має напрям нанотехнологій. Нанонаука сьогодні вважається одним з найважливіших аспектів технологічного розвитку. Для порівняння, при залученні приблизно 7-8 млрд доларів США сумарних інвестицій на світовий ринок нанотехнологій щорічно у 2006-2010 роках, у наш час, за умов кризи COVID-19, інвестиції складають, за різними оцінками, від 50 до 130 млрд доларів та будуть складати, на кінець 2025 року від до 300 млрд доларів відповідно. На думку Європейської комісії, вищого органу виконавчої влади Європейського Союзу, у найближчі десять років, вартість сектора нанотехнологій перевищить 1 трлн доларів США, та продовжить зростання.

Таку інвестиційну привабливість не важко пояснити: наноматеріали та наночастинки мають унікальні властивості та широку область застосування, відрізняються універсальністю використання та різнобічністю характеристик в залежності від умов, в яких знаходяться.

Нанотехнології, більшою чи меншою мірою, застосовуються майже у всіх сферах охорони здоров'я, промисловості, технологій, біоінженерії [1].

Для спрощення віртуального скринінгу та молекулярного дизайну сполук з бажаною активністю успішно застосовуються методи комп'ютерного моделювання. При застосуванні цих методологій у розрізі дослідження наноструктур, вони мають застосовуватись приймаючи до уваги особливості структури та природи нанооб'єктів, а саме необхідне додаткове охарактеризування досліджуваних сполук. У присвячених цьому напрямку досліджень більшості робіт, використовуються методології, що є досить трудомісткими, використовують надто складні системи параметрів характеристик або не враховують необхідні для адекватного моделювання наноструктур фактори. Тому, пошук спрощених методологій моделювання нанооб'єктів залишається актуальним завданням.

### **Мета та задачі дослідження.**

Метою цієї дисертації є дослідження особливостей впливу природи та розмірних характеристик низки наноксидів на їх властивості у рамках симплексного представлення молекул методами QSAR/QSPR, для досягнення чого потрібно розв'язати наступні задачі:

- Пошук репрезентативних вибірок наноструктур з відображеними властивостями та морфологічною інформацією про досліджувані об'єкти;
- Моніторинг та аналіз отриманих масивів інформації, проведення процедур «курації даних», побудова баз даних;
- Розробка систем дескрипторів прийнятних для представлення наночастинок неорганічного походження;

- Побудова, оптимізація, валідація та тестування отриманих QSAR/QSPR моделей для таких властивостей наноксидів як цитотоксичність, електрокінетичний потенціал межі подвійного електричного шару, енергії  $E_g$  (ширини проміжків значень енергій в яких не існує делокалізованих одноелектронних станів);
- Проведення структурної та фізико-хімічної інтерпретації отриманих результатів для оцінки впливу на досліджувану властивість фундаментальних характеристик, відображаючих природу оксидів, що складають наночастинку, та розмірних характеристик останньої;
- Розробка експертної системи для скринінгу (прогнозування) різноманітних властивостей наноксидів за межами експерименту.

**Об'єкт дослідження:** зв'язок структура-властивість наноб'єктів.

**Предмет дослідження:** QSAR/QSPR аналіз особливостей впливу природи наноксидів та їх розмірних характеристик на деякі властивості.

### **Використані методи дослідження.**

Методи представлення молекул системами дескрипторів: інтегральні, SiRMS, «рідка крапля», індивідуальні та крос-дескриптори.

Методології машинного навчання для QSAR/QSPR-моделювання: регресія найменших часткових квадратів, тренд-вектор, генетичні алгоритми.

Методи статистичної обробки отриманих результатів.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше було сконструйовано базу даних наноксидів, що нараховує 188 записів з інформацією щодо наступних властивостей:

- цитотоксичної активності до *Escherichia coli* та клітин лінії кератиноцитів людини HaCaT;
- дзета-потенціалів (електрокінетичний потенціал межі подвійного електричного шару);
- енергії заборонених зон  $E_g$  (ширини проміжків значень енергії в яких не існує делокалізованих одноелектронних станів);
- розмірних характеристик: номінального розміру (НР) та гідродинамічного радіуса (ГР) – розмірного параметру з огляду дифузії у водних середовищах.

На основі сконструйованих баз даних, були сформовані навчальні, валідаційні та тестові вибірки.

Використана методологія на основі 1D симплексного представлення будови, що раніше не застосовувалася у моделюванні наночастинок, для чого було побудовано ряд симплексних дескрипторів з диференціацією за атомними параметрами.

Розроблено комбіновані системи дескрипторів, що дозволяють одночасне використання симплексних дескрипторів, нововведених дескрипторів моделі «рідкої краплі» та крос-дескрипторів.

Сконструйовано ряд QSAR/QSPR моделей для оцінки цитотоксичності, дзета-потенціалу та енергії  $E_g$ . Виконано фізико-хімічну та структурну інтерпретацію отриманих моделей. Проведено оцінювання впливу на досліджувану властивість фундаментальних характеристик, відображаючих природу оксидів, що складають наночастинку, та розмірних характеристик останньої.

Розроблено експертну систему для можливості проведення прогнозування властивостей наноксидів без необхідності наявності специфічних навичок у дослідників.



### **Практичне значення отриманих результатів.**

Побудовано адекватні nanoQSAR/QSPR моделі, що увійшли до складу експертної системи «*nanoExpert*» для позаекспериментального скринінгу властивостей наноксидів. Експертна система сумісна з ОС Windows та ОС Linux, розрахована на широку аудиторію без наявності спеціальних навичок в галузі хемоінформатики і має дружній до користувача інтерфейс.

### **Особистий внесок здобувача.**

Здобувач особисто виконав наступні встановлені експериментальні задачі:

- Пошук репрезентативних вибірок наноструктур з відображеними властивостями та морфологічною інформацією про досліджувані об'єкти;
- Скринінг та аналіз отриманих масивів інформації, проведення процедур «курації даних», побудова баз даних, формування навчальних вибірок;
- Побудова, оптимізація, валідація та тестування отриманих QSAR/QSPR моделей;

Розробка систем дескрипторів проводилась спільно з к.х.н. ст.н.с. Огніченко Л.М. (ФХІ ім О.В. Богатського НАНУ, відділ молекулярної структури та хемоінформатики).

Спільно з науковим керівником було проведено визначення завдань дослідження, підсумовування виконаної роботи, інтерпретацію отриманих результатів та сформульовано висновки відносно поставленої мети роботи та досягнутих результатів.

### **Апробація матеріалів дисертації.**

Апробація матеріалів проводилась на наступних заходах: 15th International Conference on Nanosciences & Nanotechnologies (Thessaloniki Greece, 2018); Ukrainian Conference with International participation “Chemistry, Physics and Technology of Surface” dedicated to the 90th birthday of Aleksey Chuiko (Kiev, Ukraine, 2020); 1st International Scientific-Practical Conference “Science. Innovation. Quality”, (Berdyansk, Ukraine, 2020).

### **Структура та обсяг дисертації.**

Дана дисертація складається зі вступу, 3-х розділів, висновків та списку використаних джерел (136 посилань). Робота містить 13 таблиць, 24 рисунки, 10 знімків екрану та викладена на 127 сторінках.

## **РОЗДІЛ 1. НАНОСИСТЕМИ. ТИПИ, ВЛАСТИВОСТІ, ЗАСТОСУВАННЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЇХ МОДЕЛЮВАННЯ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)**

У цьому розділі буде розглянутий поточний стан розвитку напрямку аналізу та моделювання наноструктур, обсяг проведених досліджень та опублікованих матеріалів, існуючі методології (їх переваги та недоліки), виділені найактуальніші та перспективні об'єкти та предмети досліджень.

Найбільший інтерес викликає напрям конструювання наночастинок та матеріалів з бажаними характеристиками, який ще більше розширює межі прикладного застосування. Синтез нанооб'єктів із «запрограмованими» фізико-хімічними властивостями спроможний мати величезний попит у будь-якій галузі на світовому ринку, з великою перспективою у секторі охорони здоров'я та біомедицини [2].

На тлі стрімкого зростання попиту на конструйовані нанооб'єкти та незважаючи на значні перспективи застосування у медицині, справедливо має місце певний ступінь стурбованості: наукова спільнота та регуляторні органи занепокоєні певними аспектами безпеки та етики у життєвому циклі нанооб'єктів: дизайні, промисловому виробництві, застосуванні та утилізації. Як і у всіх галузях промисловості, можливість впливу навколишнього середовища та людини при технологічних процесах майже неминуча. У випадку з виробництвом, застосуванням та утилізацією нанооб'єктів неконтрольований вплив зовнішніх факторів може індукувати суттєві важко прогнозовані зміни фізико-хімічних параметрів об'єктів та призвести до значних ризиків небажаних результатів та подій для здоров'я людини, функціонування екологічних систем та біосфери. Іншим актуальним питанням сучасності є біоетичні норми та наслідки при проведенні різноманітних експертиз та досліджень з використанням лабораторних тварин. Можливість потенційного високого цитотоксичного

впливу деяких наноб'єктів [3] на клітини живих організмів ставить під сумнів доцільність та гуманність класичних методів дослідження, де дані отримуються з експерименту за принципом спроб та помилок. Більш того, такі методи зазвичай є ресурсовитратними, трудомісткими і мають велику ймовірність отримання спотворених даних через порушення правил процесингу первинної інформації. Як наслідок, виникає не тільки помилковість, а ще й так званий «дефіцит даних». Таким чином, існує гостра потреба у інноваційних, альтернативних методах дослідження та пошуку об'єктів із заданою властивістю.

Раніше було показано [4], що цитотоксичність сконструйованих наноб'єктів залежить від деяких фізико-хімічних властивостей: поверхневого заряду, розміру, агрегаційної здатності та ін. Тому, цілком очевидно, що успішна інтерпретація зв'язку між структурою та активністю або властивістю сполук є ключовим аспектом у пошуку нових безпечних наносполук з бажаними характеристиками.

Для вирішення завдань структура-активність, у час диджиталізації та штучного інтелекту, особливо обнадійливо виглядає клас методів машинного навчання та комп'ютерного моделювання. На протязі останніх років, методи та процедури Quantitative Structure-Activity Relationship (далі – QSAR) та Quantitative Structure-Property Relationship (далі – QSPR) добре зарекомендували себе при побудові моделей, що дозволяють прогнозувати різноманітні властивості сполук за структурними параметрами. Використання QSAR/QSPR у віртуальному скринінгу полегшує завдання з пошуку нових, потенційно корисних сполук, дозволяє проводити дизайн молекул, наприклад, для зниження цитотоксичності лікарських засобів [5]. Зазначені інструменти заощаджують час та ресурси при дослідженнях, мінімізують небажаний вплив на довкілля, дозволяють зменшити етичні

наслідки під час використання лабораторних тварин під час дослідницької діяльності.

Серед недоліків слід відзначити значну залежність від коректності експериментальних даних, які залучаються для побудови моделей, пошук та подальша «курація» котрих може стати справжнім викликом, з огляду на недосконалість деяких сучасних систем моделювання у рамках роботи з наноб'єктами. Створення ефективної системи моделювання, що буде відображати не тільки певні структурні фактори, а ще й другорядні характеристики, вплив яких важливий при моделюванні властивостей неорганічних речовин, стало метою цього дослідження.

### **1.1 Наночастинки. Загальні положення.**

Наночастинки зазвичай дефініюються як структури або матеріали, розмір яких не перевищує 100 нм як мінімум за одним просторовим виміром [6].

Важливість практичного значення таких структур стала зрозуміла, коли дослідниками було виявлено, що розмір та морфологічні параметри можуть впливати на фізико-хімічні властивості. Наприклад, розчин наночастинки Au при розмірі 20 нм має характерне червоне забарвлення, однак при синтезуванні наночастинок різного розміру, були виявлені ефекти зміни кольору [7].



Рис. 1.1. Приклади прикладного застосування нанотехнологій

Не дивлячись на те, що з першого погляду наночастинки можуть виглядати як прості молекули, насправді вони є комплексними колоїдами. Навіть у молекулах з найпростішою будовою слід враховувати ефекти від взаємодії принаймні двох різних складових та тришарову будову:

- Ядро, яке по суті є центральною частиною наночастинки;
- Оболонка, яка відрізняється хімічним складом від ядра;
- Поверхня, яка може бути функціоналізована молекулами невеликого розміру, йонами металів, полімерами чи ПАР.

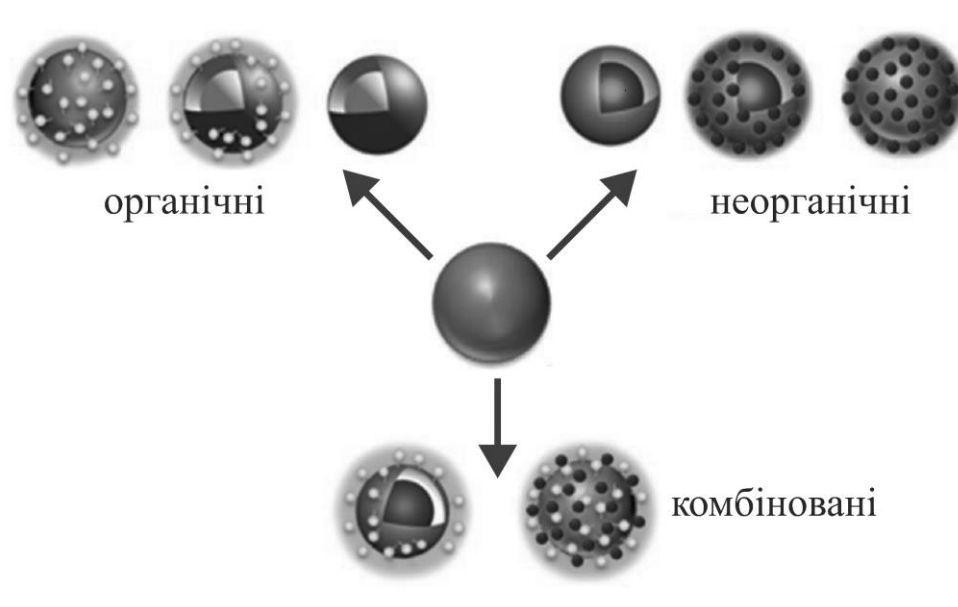


Рис. 1.2. Приклади структур наночастинок

Нанооб'єкти, в залежності від морфологічних та фізико-хімічних властивостей поділяються на різні категорії.

### 1.1.1 Класифікація за матеріалами

#### Наноструктури на основі вуглецю.

Яскравими представниками цієї категорії є вуглецеві нанотрубки, а також фулерени та їх похідні.

Вуглецеві нанотрубки мають трубчасту видовжену форму діаметром 1-2 нм [8]. Можуть всередині містити нанотрубки, менші за діаметром. В залежності від кількості внутрішніх трубок, розрізняють одношарові, двошарові та багатошарові нанотрубки. При цьому, багатошаровим трубкам характерна ширша варіативність конфігурацій. За електронними властивостями розрізняють металеві та напівпровідникові нанотрубки. Завдяки своїм унікальним фізичним, хімічним та механічним характеристикам, ці матеріали високо ціняться для комерційного використання як у чистій формі, так і у формі

нанокомпозиту як наповнювачі [9], підкладка для органічних та неорганічних каталізаторів [10], ефективні газові адсорбенти для відновлення навколишнього середовища [11].

Наноматеріали фулерену являють собою варіацію алотропних форм карбону, мають порожнисту кульову структуру. Такі матеріали є предметом великого комерційного інтересу через свою здатність до електропровідності, високою стійкістю структури та універсальністю [12].

### **Металеві наночастинки.**

Завдяки добре дослідженим характеристикам локалізованого поверхневого плазмонного резонансу, металеві наночастинки мають унікальні фотоелектричні властивості. Наночастинки лужних та благородних металів (Cu, Ag, Au) мають широку смугу поглинання у видимій області електромагнітного спектра. Дизайн розміру та форми наночастинок під час виробництва є дуже важливим аспектом у розрізі розробки передових матеріалів з бажаними оптичними властивостями [7].

### **Керамічні наночастинки.**

Керамічні наночастинки – це неорганічні неметалеві тверді речовини, синтезовані шляхом послідовного нагрівання та охолодження. За формою поділяють аморфні, полікристалічні, щільні, пористі або порожнисті структури [13]. Дана категорія наночастинок привертає багато уваги дослідників завдяки широкому колу застосування: каталіз, фотокаталітична деградація барвників, інструменти для медичної візуалізації [14].



### **Напівпровідникові наноматеріали.**

Матеріали, які за електропровідністю займають місце між провідниками (метали) та діелектриками (неметали). Завдяки цій властивості, має місце значний інтерес до дослідження можливостей різноманітного застосування [15, 16].

Напівпровідникам характерна широка область забороненої зони (заборонені між валентною зоною та зоною провідності значення енергії), як наслідок мають місце значні зміни їх властивостей при регульованому зміщенні такої області. Таким чином, широке застосування цим матеріалам знаходиться у фотокаталізі, оптиці та електронних пристроях [17]. Наприклад, різноманітні напівпровідникові наноматеріали вкрай ефективно та широко застосовуються у виробництві водню методом фотоелектрохімічного розщеплення води [18].

### **Полімерні наноматеріали.**

Полімерним наночастинкам, що зазвичай мають органічну основу, характерна наносферична або нанокапсульна форма [19]. Маючи властивості полімерів, вони легко модифікуються та функціоналізуються, а отже і привабливі до застосування у різних сферах.

### **Ліпідні наночастинки.**

Цей тип наночастинок містить ліпідні фрагменти і ефективно застосовується у галузі біомедицини. Як правило, ліпідні наночастинки мають характерну сферичну форму з діаметром 10-1000 нм, тверде ліпідне ядро та ліпофільні розчинні молекули у матриці. Зовнішнє ядро стабілізоване ПАР або емульгаторами [20]. Ліпідні нанотехнології [21] – окрема галузь, що зосереджена навколо дизайну та синтезу ліпідних наночастинок для широкої області застосування, наприклад, у медицині,

де вони використовуються як носії ліків та для адресного доставлення засобів або для терапії раку [22].

### 1.1.2 Класифікація за просторовими вимірами

Окрім категоризації за матеріалами, у літературі [23] існує класифікація наноматеріалів за розмірністю просторового вимірювання: нуль-, одно-, дво- та тривимірні (рис. 1.3).

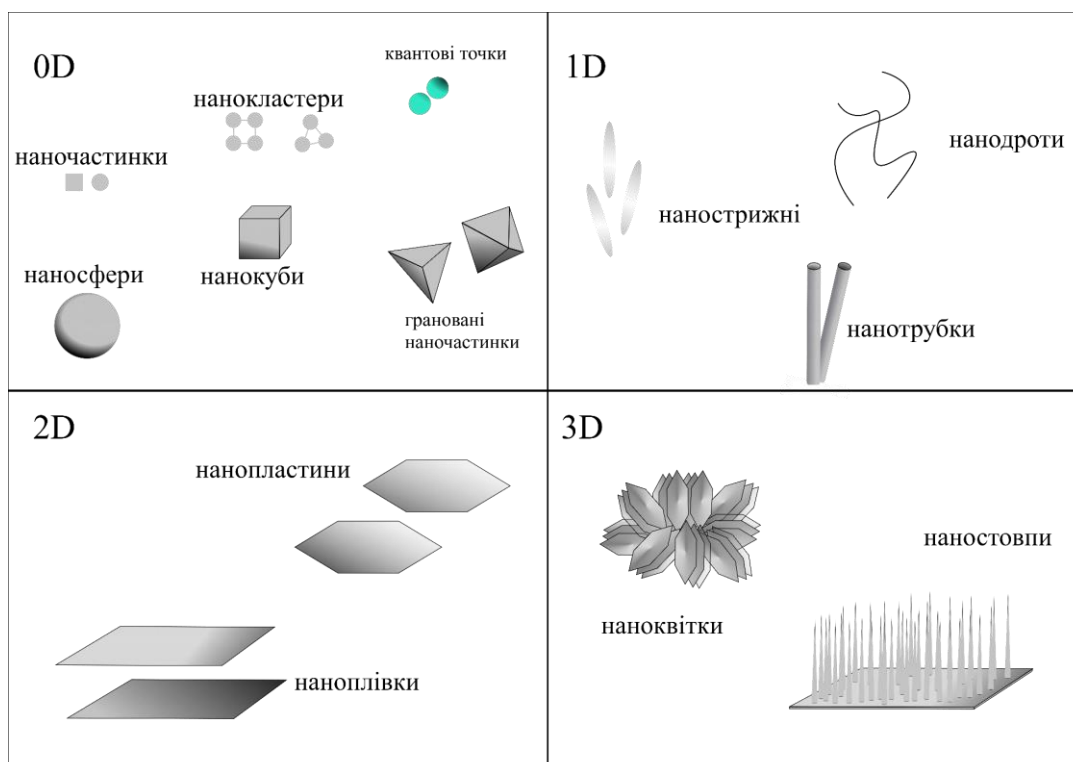


Рис. 1.3. Схематичні зображення нуль-, одно-, дво- та тривимірних наноструктурованих матеріалів з різною морфологією

До нульвимірних матеріалів належать наночастинки, нанокластери, квантові точки тощо. Такі матеріали мають розмір до 100 нм у будь-якому напрямку вимірювання. У випадку одновимірних наноматеріалів (нанострижні, нанотрубки, нанодроти, нановолокна) один напрям вимірювання знаходиться поза наномасштабом, тоді як у двовимірних (або плоскі) матеріали (нанопластини, нанопокриття, наноплівки) – два.

Дендримери, жмутки нанодротів або нанотрубок, наностовпи та наноквіти належать до групи тривимірних наноматеріалів. Вони являють собою агрегати певного розміру, зазвичай понад 100 нм у всіх трьох напрямках вимірів ортогональної проєкції.

## 1.2 Методи характеризувannya нанооб'єктів

На відміну від вирішення класичних QSAR/QSPR завдань, де параметри для моделювання обчислюються із структурних характеристик, при роботі з нанооб'єктами слід враховувати їх унікальну природу та властивості, що транслуються з їх фізико-хімічних параметрів. Про таку залежність було повідомлено [4, 24], та виділено основні відомі у даний час параметри, дослідження яких потенційно допоможе краще зрозуміти зв'язок структура-властивість наносполук:

- розмір та гранулометричний склад
- площа поверхні
- поверхневий заряд
- хімічний склад
- хімія поверхні
- електронна конфігурація
- форма
- агрегаційні та агломераційні властивості
- пористість
- кристалічна структура

Варто відзначити, що з огляду на особливу природу нанооб'єктів, для ефективного дослідження необхідні найточніші дані. Супроводження опублікованих досліджень з характеризувannya наносполук додатковими даними (наприклад, доповнення умовами вимірювання характеристик: рН, температури, йонної сили розчину або навіть умовами виробництва

досліджуваних частинок) може бути потенційно використано у формуванні нових дескрипторів для ефективнішого моделювання зв'язку структура-властивість.

Для кращого розуміння розглянемо більш детально деякі з вищезазначених параметрів, що важливі у рамках цього дослідження.

### **1.2.1 Морфологічні параметри**

Розмір наноб'єкту залишається однією з найважливіших фізичних характеристик для опису природи та властивостей досліджуваних сполук. Сформульовано, що зі зменшенням розміру наночастинок зростають ризики застосування матеріалів. Це частково може пояснюватись тим, що при зменшенні розміру об'єктів змінюється відношення площі поверхні до об'єму, що своєю чергою впливає на зміну поверхневої енергії, а отже, і активності (токсичності). Про пряму залежність токсичності та патерну анатомічного розподілу наночастинок від розміру доповідалось у численних роботах [25, 26, 27].

Різні варіації мікроскопії (сканувальна електронна мікроскопія СЕМ, трансмісійна електронна мікроскопія ТЕМ) та методи базовані на розсіюванні світла (наприклад, динамічне розсіювання світла ДРС) – основні інструменти для охарактеризування наноб'єкту за розміром, що використовуються найчастіше. Меншою мірою використовуються атомно-силова мікроскопія, методи принципу малокутового рентгенівського розсіювання та аналіз траєкторій наночастинок [28].

Методи СЕМ та ТЕМ добре себе зарекомендували, незважаючи на певну обмеженість отримуваної інформації відносно до більш сучасних методологій – результати вимірювання лімітовані двовимірними даними, проте мають високу точність та можливість інтерпретації.

Метод ДРС, у свою чергу, має можливість отримання інформації про гідродинамічний радіус досліджуваних об'єктів, які мають здатність до агрегації. ДРС використовує для оцінювання розміру об'єктів Броунівський рух частинок у розчині, тому результати вимірів відрізняються від таких, що були отримані «сухими» способами. Суттєва перевага цієї техніки у швидкості на простоті виконання, тим не менш, на відміну від TEM та SEM, ДРС не здатний отримати деталізовану інформацію про об'єкт: неможливо відрізнити агрегат від самостійного об'єкта. [29].

На жаль, на даний час не існує єдиного стандартизованого підходу до проведення дослідження розміру та реєстрації результатів. По-перше, це пов'язано з відмінностями між методологіями. По-друге, відсутні домовленості про те, які параметри та умови експерименту (а також виробництва) мають вирішальне значення для адекватного охарактеризування та підлягають протоколюванню.

### **1.2.2 Поверхневі характеристики**

Відображення властивостей поверхні об'єкта є не менш важливою складовою для інтерпретації зв'язку структура-властивість, оскільки є фактором, що прямо впливає на процеси агрегації та агломерації.

Повідомлялося [30], що модифікація поверхневого заряду є причиною зростання цитотоксичності наночастинок, тобто їх біологічна активність безпосередньо залежить від електростатичних взаємодій на площині поверхні. У іншому дослідженні повідомлялось, що заряджені наночастинок золота є більш токсичними, ніж нейтральні форми останніх [31]. Водночас була відображена зменшена цитотоксичність негативно заряджених наночастинок кремнію та золота до клітин факультативних

фагоцитів людини у порівнянні з їх позитивно зарядженими аналогами еквівалентного розміру [32, 33].

Необхідно зазначити, що пряме вимірювання заряду на поверхні частинки є не виправдано трудомісткою задачею, тому для кількісної оцінки поверхневого заряду часто може проводитись вимір дзета-потенціалу ( $\zeta$ ) із застосуванням різноманітних методик розсіювання світла [34]. Очевидно, що існують певні оптичні обмеження – у дослідженні зразків, яким характерна велика каламутність, не можуть бути застосовані методи розсіювання світла через неможливість проникнення останнього крізь досліджувану пробу. Тому для точних вимірювань, бажано, щоб зразки були оптично чистими та не каламутними. Більш того, було зазначено, що на точність вимірювання дзета-потенціалу значною мірою впливають умови навколишнього середовища: рН, йонна сила, температура, які мають бути ураховані через значний вплив на зміну на розподіл поверхневого заряду [35]. Згідно з рекомендаціями ІЮПАК [36], радіус наночастинки також є фактором, що впливає на точність визначення дзета-потенціалу – існують два основних рівняння для розрахунку останнього:

1. Рівняння Смолюховського для плаского подвійного електричного шару:

$$\zeta = u_e \frac{\eta}{\varepsilon_r \varepsilon_0},$$

де  $u_e$  – електрофоретична рухливість (відношення швидкості руху частинок до напруженості поля,  $\eta$  – в'язкість,  $\varepsilon_r$  – відносна діелектрична проникність середовища,  $\varepsilon_0$  – електрична стала

2. Рівняння Онзагера – Хюккеля для сферичного подвійного електричного шару:

$$\zeta = u_e \frac{3\eta}{2\varepsilon_r \varepsilon_0} .$$

Рівняння Смолуховського для розрахунку електрокінетичного потенціалу може використовуватися при  $kr \geq 1$ , в той час, коли для  $kr < 1$  застосовується рівняння Онзагера – Хюккеля, коли  $k$  – зворотна Дебаївська довжина,  $r$  – радіус частинки.

Таким чином, для точного вимірювання дзета-потенціалу необхідно мати адекватну характеристику розмірних параметрів наночастинок.

Необхідно зазначити, що через комплексність вимірювання поверхневих характеристик та значну залежність від факторів навколишнього середовища, існує гостра потреба у проведенні валідації досліджень – проведені декількох випробувань та повідомленні результатів разом з деталями проведення умов експерименту.

### 1.2.3 Агрегаційні та агломераційні властивості

Вже було згадано (див. розділ 1.1.1 та 1.1.2) про здатність деяких нанооб'єктів до агрегації та можливість виміру гідродинамічного радіуса за допомогою ДРС. Така активність можлива як і в твердофазних системах, так і в розчинах (наприклад, золі або суспензії). При формуванні агрегату, при підвищенні загального діаметра внаслідок приросту гідродинамічного радіуса, нанооб'єкти здатні демонструвати властивості, що характерні для більших за розміром об'єктів. Це явище може бути використано для індукованої зміни таких морфологічних властивостей як розмір та форма наноструктур, які безпосередньо і побічно впливають на біологічну активність (токсичність).

### 1.3 Нанооксиди

У порівнянні з різноманітністю наноматеріалів та структур, наноксиди мають деякі переваги:

- висока стабільність;
- простий процес формування;
- можливість дизайну з отриманням бажаного розміру, форми та пористості;
- включення в гідрофобні та гідрофільні системи;
- функціоналізація різноманітними типами молекул.

Як наслідок, наноксиди активно досліджуються, як перспективний інструмент для біомедичних застосувань [37]. Наноксидам властиво по-різному (в залежності від власного розміру, форми, стабільності, чистоти або властивостей поверхні) реагувати у системах *in vivo*. Тому для таких об'єктів гостро стоїть завдання охарактеризування морфологічних властивостей.

Як правило, наноксиди мають йонну природу та проявляють особливості кристалічної морфології з різними реакційними центрами. Контрольоване позиціонування наноксидів на певний субстрат має великий потенціал до застосування у хімії, біомедицині, оптиці та електроніці [38].

За останні роки, біомедичне застосування наноксидів для діагностики та терапії (підвищення ефективності та доставлення лікарських засобів) швидко прогресує. Використання таких матеріалів несе багато переваг для сучасної медицини. Інженерія вододисперсійних наносполук застосовується у великій кількості хімічних та біомедичних досліджень. Наразі наноксиди використовуються у діагностиці генетичних та аутоімунних захворювань, злоякісних пухлин, для



візуалізації різноманітних молекулярних маркерів, фотосенсибілізації у терапії, у цільовому доставленні лікарських засобів. Прикладом використання у діагностичній візуалізації є застосування наноксидів у якості стійких та стабільних флуоресцентно-мічених частинок (напівпровідникові квантові точки) та у магнітно-резонансній томографії [39]. Особливої уваги заслуговують наночастинки оксидів «зеленого синтезу» та їх біоактивність: токсичний вплив на організм, антибактеріальні властивості тощо.

### **1.3.1 Фізико-хімічні параметри наноксидів**

Потрапивши до організму, у процесі транспортування до внутрішньоклітинної структури, наночастинки оксидів взаємодіють із внутрішнім середовищем: клітинними біомолекулами та рідинами [40]. Оскільки біологічна відповідь на наночастинки транлюється різноманітними факторами, такими як розмір, морфологія, агрегаційні властивості, методи контрольованого синтезу зосереджені на отриманні наноксидів з індивідуальними морфологічними конфігураціями, розмірами та стабільністю. У розділі 1.2 вже були коротко розглянуті основні методи досліджень параметрів деяких наноб'єктів, що безпосередньо чи побічно можуть впливати на біоактивність при контакті з клітинами, але у рамках цього дослідження фізико-хімічні параметри наноксидів потребують більш детального розгляду.

#### **Розмір та форма**

Розмір наночастинки оксиду визначає відношення площі поверхні до об'єму і може впливати на біодоступність [41]. Оскільки кровоносні судини, прилеглі до пухлинних утворень характерні значними звуженнями у діаметрі, існує потреба у забезпеченні достатнього часу циркуляції. Вважається, що оптимальними та найбільш перспективними для

застосування *in vivo* є наноксиди з розміром 20-100 нм [42].

Гідродинамічний радіус є ще одним з найважливіших розмірних факторів у визначенні фармакокінетики та кліренсу наноксидів в організмі. Дослідженнями вказано, що оксид заліза з діаметром понад 100 нм швидко осідають в печінці та селезінці через фагоцитоз макрофагів, тоді як наноксиди з розміром менш як 10 нм елімінуються через нирковий кліренс [43]. У численних дослідженнях доповідалось про те, що наночастинки менш як 5 нм у діаметрі долають клітинні бар'єри за допомогою транслокації або інших неспецифічних механізмів, тоді як більші частинки потрапляють у клітину за допомогою піноцитозу, фагоцитозу чи інших специфічних чи неспецифічних транспортних механізмів клітин [39].

Стосовно форми, то доповідалось про синтез наноксидів з різноманітним морфологією: нанострижні, наносфери, нанокуби, нанодроти, нанотрубки тощо. Оцінка *in vitro* на нанострижнях і наносферах оксиду заліза, проведених у клітинах карциноми людини, показала, що нанострижні гематиту швидше і більшою мірою піддаються інтерналізації, ніж наносфери [44]. Більш ефективна інтерналізація стрижневих наноксидів пояснена [45] більшою площею контакту з клітинною мембраною. З порівняння наноксидів заліза розгалуженої структури та сферичної форми, було виявлено [46], що розгалужені структури мали менш виражений цитотоксичний вплив у концентраціях від 0,022 до 0.35 мг/мл.

Таким чином, вплив форми та розміру на токсичність знаходиться у прямій залежності від зміни співвідношень морфологічних характеристик. Тому необхідно враховувати можливість різноманітної комбінації форм та розмірів зі специфічними властивостями наноксидів.

## **Площа поверхні та поверхнева енергія**

Збільшення площі поверхні та поверхневої енергії призводить до різкого зниження термодинамічної стабільності, що впливає на такі властивості, як структурна однорідність, форма та розмір [47]. Поверхня кристалічних наноксидів містить атоми кисню з меншим координаційним числом, що призводить до порушення електронейтральності між аніонами та катіонами, а отже, і до зміни властивостей поверхні [48]. Зі зменшенням розмірів наноксидів, відсоток поверхнево розташованих атомів збільшується у порівнянні до загальної кількості атомів, що впливає на кількість потенційних реакційних центрів, тобто високий показник співвідношення поверхні до об'єму призводить до існування великої кількості таких центрів, а реакційну здатність можливо контролювати зменшенням розмірів наноксиду та дизайном форми. Збільшення площі поверхні впливає на здатність до взаємодії при контакті з клітинами більше, ніж збільшення власного розміру наночастинки [49].

## **Кристалічна структура**

Вивільнення іонів металів в клітинне середовище є головною причиною цитотоксичної дії наночастинок оксидів металів при взаємодії з клітинами [39]. На розчинність впливають такі фактори, як кристалічна структура, розмір, поверхнева деформація, структура та форма. Положення поверхневих атомів, що мають високу вільну енергію, впливає на здатність відриватися йонам з поверхні та вивільнятися у середовище, підвищуючи показники цитотоксичності [50].

Наноксиди титану з прошарками аморфної фази мали більші показники розчинності, ніж  $\text{TiO}_2$  кристалічної структури. В той самий час, під час дослідження анатазу більша розчинність спостерігалася у структур з високою чистотою [51]. У середовищах з нейтральним та низьким (1.5)

pH, наночастинки анатазу показали більшу розчинність у порівнянні з рутилом [52]. Тим не менш, було виявлено [53], що наночастинки рутилу пошкоджують ДНК, викликають сегрегацію хромосом та мембранні зміни, тоді як наночастинки анатазу не здійснювали токсичного впливу. З цього випливає, що оцінка токсичного впливу є комплексним процесом і мають враховуватись такі фактори, як морфологічні параметри, агрегаційні властивості, фактори біологічного середовища та взаємодій з ним, у процесі яких органічні, неорганічні молекули та йони можуть утворювати розчинні або нерозчинні комплекси.

### **Агрегаційні та дисперсійні властивості**

Через можливість Ван дер Ваальсових та магнітних взаємодій (притягання), зростання поверхневої енергії, наноксиди демонструють високу здатність до агломерації і при досягненні певних концентрацій мають тенденцію до утворення агрегатів [54]. Ступінь агрегації впливає на фармакокінетику (розподіл) та біологічну активність: повідомлено [55], що застосування малих за розміром агрегатів наноксиду ZnO призводить до високої адсорбції фібриногену у порівнянні з застосування більшого за розміром агрегату через зворотну залежність між розміром агрегату та площею поверхні. Підсумовано [56], що агрегація малих за розміром наночастинок (1-5 нм) потенційно може стати причиною зниження ефективності взаємодії з бактеріями. Для уникнення цього проводиться дизайн наночастинок, який має на меті стабілізацію структур у колоїдній суспензії органічними або неорганічними сполуками, від природи яких залежать поверхневі характеристики усієї наносистеми при різних значеннях pH. У випадку, коли наноксиди не стабілізуються належним чином, через колоїдну нестабільність може відбуватись небажана агрегація [57], що ускладнить проведення очищення та потенційно вплине на токсичність.

## Поверхневі властивості

Токсичність позитивно заряджених наночастинок оксидів металів, як вважається, зазвичай є вищою через електростатичне притягання з негативно зарядженою клітинною мембраною. Тим не менш, продемонстровано [58], що позитивно заряджені нанооксиди мають здатність до опсонізації (адсорбції опсонінів – білкових сполук: антитіл, білків системи комплементу тощо). При взаємодії з білками сироватки крові або антитілами можлива зміна конформації адсорбованих молекул, що спричиняє зміну їх активності. Повідомлялося [59] про кореляцію між поверхневим зарядом і ендоцитозом, оскільки позитивно заряджені наночастинок мали більш високі показники біомінералізації при раку молочної залози людини порівняно з негативно зарядженими, але обидві групи були однаково інтерналізовані в ендотеліальні клітини. Також показано [60], що високий заряд міцелярних наночастинок призводить до їх масового поглинання макрофагами, в той час, як відносно невеликий негативний заряд супроводжується малим кліренсом.

Одними з найважливіших характеристик поверхневих властивостей є ізоелектрична точка ( $pI$ ) та дзета-потенціал ( $\zeta$ ).

Дзета-потенціал, який залежить від поверхневого заряду, є важливим фактором характеристики стабільності наночастинок як елемента дисперсної системи, а також адсорбції до поверхні клітинної мембрани [61], а як наслідок і цитотоксичності.

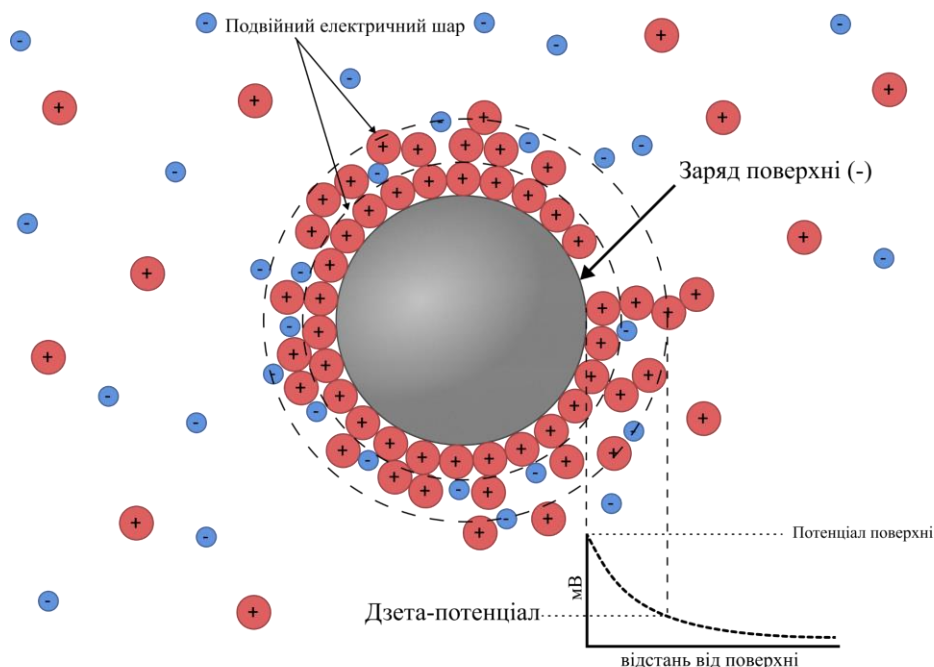


Рис. 1.4. Електрокінетичний потенціал (дзета-потенціал)

### Хімічний склад

Виявлено [62], що токсичність, спричинена нанooksидами, залежить від їх хімічної природи, що можливо пояснити утворенням, внаслідок застосування наночастинок, реактивних форм кисню та вивільненням йонів металів, як вже було зазначено. Наприклад,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{TiO}_2$  та  $\text{ZnO}$  однакового розміру (близько 20 нм) продемонстрували різну токсичність для фібробластів легень плоду людини (HFL1).

За результатами іншого дослідження [63], нанooksиди міді та цинку виявились більш токсичними для двох типів легневих клітин людини, тоді як нанooksиди титану, алюмінію, церію та цирконію виявили низьку токсичність з відсутністю кореляції між токсичністю та морфологічними параметрами.

Електричні та магнітні властивості, що проявляють провідникові та напівпровідникові наночастинок унаслідок свого хімічного складу, також широко використовуються для характеристики останніх. На практиці,

енергетичний профіль наночастинки часто зображується за допомогою виміру енергії  $E_g$  (ширина проміжків заборонених між валентною зоною та зоною провідності значень енергії) [64].

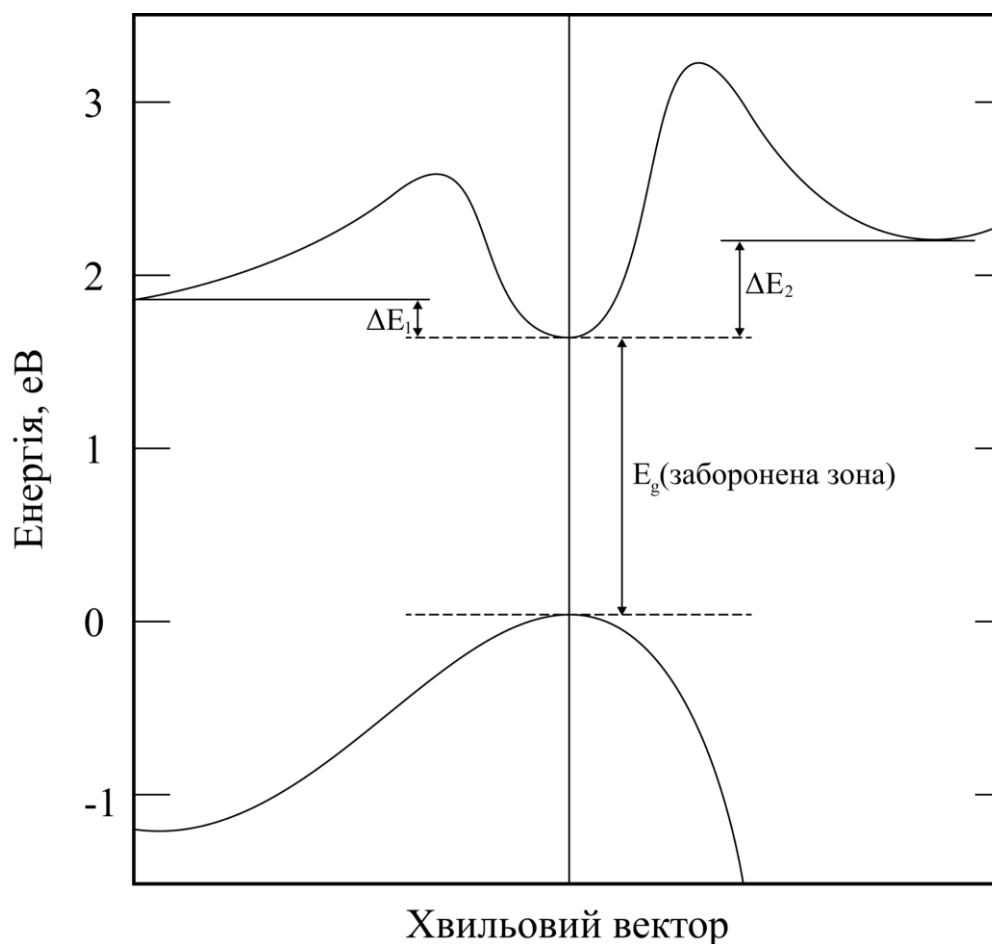


Рис. 1.5. Енергія  $E_g$

### Вплив факторів цільової клітини

У результаті специфічності клітин-мішеней, варіативність метаболічної активності призводить до різноманіття механізмів взаємодій та впливу наноксидів. Порівнюючи токсичний вплив  $\text{SiO}_2$  на моноцити людини (THP-1) і епітеліальні клітини легень людини (L-132), було виявлено [65], що NP  $\text{SiO}_2$  були більш цитотоксичними для клітин THP-1, ніж для L-132. Таку специфічність можна пояснити функцією фагоцитозу, що характерна для моноцитів, але не для епітеліальних клітин легень.

Порівнюючи залежні від дозування та часу цитотоксичні ефекти різних наноксидів на два типи клітин – альвеолярні (A549) та виділені моноцити з клітинами макрофагів (THP-1), альвеолярні клітини показали меншу чутливість [63]. Очікувалось, що чутливість макрофагів та їх здатність брати участь у процесах агрегації за допомогою фагоцитарних механізмів підвищать ефективність взаємодії макрофагів з наноксидами.

### **1.3.2 Застосування наноксидів**

Для використання у конкретних випадках наноксиди повинні відповідати певним критеріям. Очевидно, що застосування у ролі носія лікарського засобу вимагає врахування кінетики, відповідної певним вимогам щодо терапії конкретного захворювання чи патологічного стану. Здатність до біодеградації також є важливим фактором, який потрібно брати до уваги задля мінімізації ризиків необхідності подальшого хірургічного втручання. Незважаючи на велике різноманіття наноксидів, на даний час, лише невелика кількість таких сполук вважається відносно безпечними для застосування [66]. Тим не менш, через численні наявні на потенційні способи використання, біомедицина залишається однією з найперспективніших галузей для розвитку нанотехнологій.

### **Внутрішньотканинна терапія**

Однією з проблем у таргетованій терапії є зменшення небажаної взаємодії з іншими молекулами, токсичного впливу на тканини та збільшення селективної взаємодії на ракові клітини або інші мішені. Для цього заряджені наноксиди можуть використовуватись для встановлення електростатичних взаємодій або бути функціоналізовані різноманітними препаратами [67]. Наноксиди використовують як носії протиракових, імуносупресивних, протисудомних, протизапальних, протигрибкових, противірусних та антимікробних препаратів. Здатність наноксидів



локалізувати клітини-мішені та цілеспрямовано вводити лікарський засіб може значно підвищити ефективність терапії шляхом зменшення необхідної дози та токсичної дії на тканини.

Сполуки, прилінковані до нанooksиду можуть не тільки його стабілізувати, але й усунути фактор виділення реактивних форм кисню, а отже і зменшити токсичність та час перебування у організмі, тобто зробити їх тканинспецифічними.

### **Імуноterapia**

Нанooksиди здатні до взаємодії з різними компонентами імунної системи, тим самим виступати у ролі активаторів або інгібіторів її певних функцій [68]. Якщо нанooksиди взаємодіють з поверхнею клітини, вони здатні ініціювати сигнальні процеси, які потенційно призводять до імуногенних або токсичних ефектів. Після активації імунна система може вивільняти цитокіни, які діють як медіатори системних та локальних запальних процесів [42]. Більш того, нанooksиди здатні стимулювати імунні функції через механізми активування реакцій на виділення реактивних форм кисню [69].

### **Діагностика**

Нанooksиди широко застосовуються для діагностичних цілей через їх здатність до флуоресценції та магнітних взаємодій. Переваги візуалізації, отриманої завдяки використанню нанooksидів, дозволяють достовірно оцінювати стійкість захворювання до терапії та швидкість прогресування.

Різноманітні біологічні мішені, такі як ракові клітини, стовбурові клітини, бактерії або окремі молекули, можуть бути позначені високофлуоресцентними наночастинками. Квантові точки – це

високолюмінісцентні та фотостійкі колоїдні наночастинки з діаметром 2–10 нм, які є корисним інструментом для зображення клітинних процесів та структур [70].

Наночастинки широко застосовуються у методах магнітно-резонансної томографії (МРТ), що широко використовуються у клінічній практиці завдяки безпечності, високій роздільній здатності та контрастності отримуваних візуалізацій. Завдяки застосуванню наночастинок, можливо досягти підвищення чутливості сигналу та покращити діагностичну здатність методів МРТ [71].

### **Реконструкція тканин та ранозагоєння**

Нанооксиди використовуються не тільки при реконструкції твердих тканин [72, 73], а ще і як складові композитних полімерних матеріалів для ранозагоєння. Доведено [74], що нанооксиди ZnO не здатні до проходження крізь шкіру і повільно розчиняються, що супроводжується вивільненням йонів та активних форм кисню у навколишній розчин. Активні форми кисню мають антисептичні властивості та беруть участь у сигналюванні до утворення лейкоцитарного шару у процесі регенерації пошкоджених тканин [75].

### **Біосенсиори**

Принцип роботи нанобіосенсорів базований на взаємодії ліганд-рецептор і реєстрації сигналу у датчику. Відповідно до механізмів виявлення сигналу від взаємодії біосенсиори поділяють на електрохімічні, напівпровідникові, оптичні та калориметричні [76]. Незалежно від принципу дії, інформація передається у вигляді електричних сигналів, тому вибір матеріалу електрода має вирішальне значення у розробці таких високоефективних сенсорних платформ, що виявляють специфічні мішені використовуючи різноманітні аналітичні принципи [77].

## **Антимікробні засоби**

Нанооксиди перешкоджають нормальним процесам клітинного метаболізму патогенних мікроорганізмів, при чому можливість виникнення резистентності вважається вкрай малоймовірною [78]. Антибактеріальні властивості залежать від наступних факторів: морфологічних параметрів, агломераційних властивостей, рН. Ефективність застосування також залежить від дозування та фармакокінетики. Параметри синтезу нанооксидів, будова клітинної стінки бактерій та площа контакту є факторами, що впливають на чутливість патогенів до взаємодії [79].

### **1.4 Моделювання нанооксидів**

Більш ніж 5000 споживчих товарів вироблених із допомогою нанотехнологій зараз представлені на ринку виробниками [80]. Значна частина являє собою екологічно чисту продукцію, призначену для розробки нових ефективних джерел зеленої енергії та зменшення забруднення [81]. Найбільша частка ринку виробництва наноматеріалів для споживчого застосування належить нанооксидам та нанооксидам металів [82]. Тим не менш, численним наночастинкам, призначеним для промислового використання, властивий прояв токсичних ефектів [83, 84]. При виробництві та застосуванні наноматеріали виділяються у навколишнє середовище і нанооксиди не є виключенням [85]. Розбіжності у опублікованих дослідженнях токсикології щодо нанооксидів ускладнюють евалюацію ризиків пов'язаних з виділенням у навколишнє середовище нанооксидів [82]. Більшість з таких досліджень зосереджені на оцінці токсичності, але, як було показано, різні фактори можуть впливати на ступінь токсичної дії нанооксидів однакової природи [83, 84].

Варто відзначити, що проведення токсикологічних випробувань для кожного наноксиду є трудомістким та ресурсовитратним завданням, тому дослідники розробляють обчислювальні методи для досліджень, такі як моделювання взаємозв'язку структура-активність та структура-властивість (QSAR/QSPR) для прогнозування токсичності наноксидів. Такі методи дозволяють фільтрувати об'ємні вибірки даних та визначити пріоритетні сполуки для подальших токсикологічних випробувань. Використання QSAR/QSPR для класифікації хімічних речовин є досить розвинутим напрямком, який успішно використовується для ідентифікації ризиків, пов'язаних зі зберіганням, використанням та утилізацією відходів [86], прогнозування фізико-хімічних властивостей або токсичності [87] і дослідження механізмів дії [88].

На відміну від застосування QSAR/QSPR для звичайних сполук, методології моделювання наноматеріалів все ще знаходяться на ранніх стадіях розвитку [89]. Тим не менш, опубліковано декілька комплексних оглядів [90–95], що свідчить про значний потенціал застосування обчислювальних методологій щодо наноматеріалів. Ще на ранніх етапах застосування таких методів у деяких дослідженнях було повідомлено про взаємозв'язок між токсичністю та фізико-хімічними параметрами наноматеріалів [96–98], що призвело до подальших спроб побудови прогностичних моделей, які б потенційно могли значно зменшити кількість експериментальних випробувань.

Очевидно, що при моделюванні наноматеріалів діють такі самі обмеження, як і при вирішенні класичних QSAR/QSPR завдань – необхідність певного розуміння механізму виникнення досліджуваної властивості та наявність великих наборів даних. Тим не менш, наноматеріали не є звичайними речовинами, тому при моделюванні

необхідно брати до уваги додаткові обмеження, що виникають внаслідок їхньої унікальної природи.

#### **1.4.1 Особливості структури даних**

Наявність великих наборів даних є обов'язковою умовою, як було зазначено вище, для успішного застосування будь-якого методу машинного навчання: модель має бути адекватно натренована на різноманітності факторів, параметрів та умов впливаючих на досліджувану властивість об'єкту. Отже, для отримання широкої області застосування та універсальності моделі, бажано, щоб чисельність та різнотипність досліджуваних об'єктів була значною.

Незважаючи на опубліковані великі обсяги даних, що можливо було б використати при вирішенні nanoQSAR/QSPR завдань, структура таких масивів даних викликає певні обмеження. Як і для класичного QSAR/QSPR, ідеальними вхідними даними для моделювання є такі, у котрих одна досліджувана властивість охарактеризована для багатьох об'єктів. На жаль, дослідження наносполук зазвичай характерні протилежною тенденцією – приводяться широкі дані досліджуваних властивостей для незначної кількості об'єктів.

#### **1.4.2 Особливості дескрипторів для nanoQSAR/QSPR**

Надійність QSAR/QSPR моделей залежить насамперед від коректності проведення процедури відбору дескрипторів та створення систем дескрипторів, що доречні до застосування у дослідженні певних активностей або властивостей. Так само як і при вирішенні класичних завдань з моделювання молекулярних структур, у nanoQSAR/QSPR дескриптори розраховуються експериментальним або обчислювальним шляхом.

Тим не менш, більшість з існуючих дескрипторів, що застосовуються у методах QSAR/QSPR не можуть бути напряму застосовані для моделювання наноб'єктів через неможливість адекватного вираження унікальних властивостей останніх.

Найперше, що варто взяти до уваги – це будову досліджуваної наноструктури. При дослідженні частинок наноксидів металів з органічним поверхневим покриттям, структурними дескрипторами такої системи будуть дескриптори оболонки поверхні наночастинки органічної природи, яка має ключовий вплив на фактори біологічних взаємодій [99]. Таким чином, такі дослідження за методологією подібні до класичного QSAR/QSPR моделювання.

Водночас моделювання «непокритих» металевих наноксидів є досить складним завданням через особливості, які пов'язані з неорганічною природою та впливом морфологічних параметрів наноструктур. Тому перетворення інформації про структурні та фізико-хімічні особливості наноструктур в нові, надійні та інтерпретовані дескриптори є однією з найсуттєвіших потреб для розвитку nanoQSAR/QSPR.

Широке застосування експериментальних дескрипторів, що морфологічно та фізико-хімічно характеризують наноксиди, пояснюється доведеним впливом таких параметрів на цитотоксичність (розд. 1). У якості експериментальних дескрипторів можуть використовуватись розмір, форма, пористість, розчинність, дзета потенціал та ін. [83, 100, 101].

Незважаючи на певні очевидні недоліки, такі як похибки вимірювання та проблематичність у кількісній оцінці деяких властивостей, такі системи дескрипторів використовуються досить часто, через їх

інтерпретованість та безпосередню залежність до характеристик наноматеріалів.

Однак, при нехтуванні дескрипторами трансльованих фундаментальними параметрами, чи застосуванні виключно експериментальних дескрипторів у nano(Q)SAR/QSPR моделюванні [102, 103], побудовані моделі можуть бути здатні до ефективного вирішення класифікаційних завдань, та регресійних, що методологічно подібні до класичного (Q)SAR/QSPR, в той час, як ефективність моделей для прогнозу структур неорганічного походження виявляється невеликою, що можна пояснити необхідністю врахування властивостей ядра наночастинки.

Формування теоретичних дескрипторів за допомогою обчислень зазвичай передбачає використання різноманітних методів моделювання: молекулярних або квантово-хімічних. Таким методам характерна надійність в ефективному прогнозуванні молекулярних властивостей. Проте розрахування обчислювальних деталізованих теоретичних дескрипторів зазвичай вимагає застосування просунутих та складних емпіричних або напівемпіричних методів обчислення: квантово-механічних розрахунків, застосування методів молекулярної механіки та динаміки (ММ та МД), методів Монте-Карло (ММК). [97, 104, 105]. Однак ці методи досить ресурсовитратні та можуть бути застосовані тільки у випадках, коли досліджувані наночастинки складаються з відносно невеликої кількості атомів з огляду на збільшення складності та часу обчислень при великій їх кількості.

Раціональний з точки зору складності та часу обчислення підхід, що не потребує використання квантово-хімічних розрахунків базується на використанні простих молекулярних дескрипторів, які можна розрахувати

за допомогою періодичної системи, довідкових матеріалів, молекулярних формул (у т.ч. брутто-формул) тощо. Дескриптори, що відображають електронегативність, атомний номер, кількість валентних електронів та заряд катіону металу були використані для побудови nanoQSAR моделей для прогнозування цитотоксичності наноксидів металів до *Escherichia coli* [106]. Слід зазначити, що характеристика надзвичайно важливих для дослідження наноструктур морфологічних параметрів не включена у такі системи дескрипторів, використання виключно яких при моделюванні потенційно може призвести до низької прогностичної здатності моделі. Таким чином, для побудови та валідації ефективної прогностичної QSAR моделі, прості теоретичні дескрипторні системи мають бути дещо модифіковані та доповнені.

Іншою групою теоретичних дескрипторів, що наразі використовується найчастіше у nanoQSAR дослідженнях, є дескриптори електронних властивостей. Деякі властивості, пов'язані з енергією, можуть бути використані як дескриптори, наприклад енергії  $E_g$  [107]. У іншому дослідженні [97], для побудови моделі прогнозування цитотоксичності до *Escherichia coli*, був використаний єдиний дескриптор  $\Delta H_{Me^+}$  – ентальпію утворення газоподібного катіона металу з аналогічним до відповідного оксиду металу ступенем окиснення. Система із дескрипторів електронегативності за шкалою Маллікена та стандартної ентальпії утворення нанокластеру була побудована для nanoQSAR моделювання цитотоксичності до клітин лінії кератиноцитів людини HaCaT [108]. Незважаючи на легкість розрахунку та інтерпретації, можливість застосування дескрипторів електронних властивостей, без відповідного масштабування, залишається обмеженою для вирішення nanoQSPR завдань через порівняно невелику систему обчислень.



### 1.4.3 Особливості валідації у nanoQSAR/QSPR

Здійснення валідації моделей при вирішенні QSAR/QSPR завдань є обов'язковим етапом для переконання у тому, що прогностична здатність не була зумовлена випадковими факторами.

Валідація nanoQSAR/QSPR не є звичайною задачею з ряду причин:

#### 1. Недостатня кількість даних.

Оскільки використовуються статистичні методи (регресія, нейромережі тощо), ключовою умовою є репрезентативність вибірки, усі групи якої мають бути представлені варіативно та в достатній кількості у навчальних, валідаційних та тестових підвибірках. Через обмежені експериментальні дані та особливості вимірювання та характеризування наноматеріалів (див. розділ 1.2), дослідники доповідають [109] про ймовірність ненадійності моделей, побудованих на малій кількості даних та необхідність аналізу впливу патернів процедур поділення даних на результати моделювання.

#### 2. Відсутність стандартизованих критеріїв успішності процедури валідації.

Необхідне чітке розуміння механізмів, доступності та областей застосування методів валідації моделей: перехресної валідації або зовнішнього тестування [110].

## 1.5 Короткі висновки

Вочевидь існує широкий науковий та комерційний інтерес до впровадження простих та доречних (з точки зору економії часу та ресурсів) методів позаекспериментального скринінгу наночастинок оксидів.

Моделі nanoQSAR/QSPR пропонують переваги зменшення витрат та більш високої швидкості проведення досліджень перед впровадженням таких наноматеріалів до виробництва та застосування.

Останнім часом дослідники все частіше застосовують QSAR/QSPR методи до наноматеріалів. Однак точність прогнозу таких моделей досягається шляхом застосування емпіричних або напівемпіричних методів обчислення, зокрема, але не обмежуючись, квантово-хімічних розрахунків, які є вкрай витратними з огляду на час та ресурси, особливо при збільшенні вибірки досліджуваних сполук.

Додаючи до вищезазначеного загальну недосконалість існуючих нанодескрипторних систем, фактичну точність та потенційну непридатність існуючих моделей (у зв'язку з обмеженістю областей застосування) і досі має місце попит на прості, але «розумні» та доцільні моделі, які не поступаються у продуктивності просунутим методам.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В даний час дослідження в області кількісних співвідношень між структурою і властивостями органічних сполук (QSAR/QSPR) є невіддільною частиною робіт, пов'язаних з пошуком нових ефективних лікарських препаратів, реагентів та сполук з різноманітними властивостями.

Різні QSAR/QSPR моделі відрізняються, в основному, рівнем деталізації опису молекулярної структури.

У найпростішому випадку використовується тільки інформація, що міститься у брутто-формулі молекули - 1D QSAR/QSPR [111].

Найбільш широко розповсюджені 2D QSAR/QSPR моделі [112], які використовують інформацію з структурної формули молекули, яка, по суті, являє собою молекулярний граф. Працездатність таких підходів обумовлена тим, що топологічна модель молекулярної структури у неявному вигляді містить у собі інформацію про можливі конформації досліджуваної сполуки.

Досить популярними є 3D QSAR/QSPR моделі [113], в яких просторова структура молекули враховується у явному вигляді. Однак, вибір аналізованого конформера для кожної досліджуваної молекули, часто, випадковий. Це, зокрема, обумовлено тим, що для оптимізації геометрії розглянутої сполуки використовується довільне початкове наближення. Тобто, фактично, для кожної молекули досліджується один з випадкових локальних мінімумів.

Найбільш адекватно опис молекулярної структури реалізується в 4D-QSAR/QSPR моделях [112]. Тут, окрім тривимірного представлення молекулярної структури, розглядається не один конформер, а набір

(четвертий вимір) найбільш стійких конформацій. Однак, 4D-QSAR/QSPR моделі використовуються вкрай рідко, бо потребують дуже трудомістких конформаційних розрахунків.

Незважаючи на досить істотні відмінності в алгоритмах, їх загальною методологічною передумовою є припущення про об'єктивне існування зв'язку між структурою речовини і його властивостями (активністю), тобто деякої функції  $P=F(S)$ , що відображає множину структур  $S$  в використовуваному представленні на множину значень властивостей  $P$ , виражених відповідним чином. Передбачається також, що знайдена функція може в певних межах бути екстрапольована на множину структур ширшу, ніж та, яка використовувалася для її знаходження.

Отже, в кожному методі аналізу зв'язку між структурою і властивостями можна виділити три основні складові:

1. опис (вимір) досліджуваної властивості  $Y$ ;
2. опис структурних параметрів (дескрипторів)  $X_j$  об'єкта;
3. побудова математичної моделі, яка описує зв'язок  $Y$  з  $X_j$ .

До третьої складової відносяться різні статистичні методи (методи машинного навчання) визначення виду зв'язку структура-властивість. Серед них можна відзначити множинний лінійний регресійний аналіз, методи розпізнавання образів, метод часткових найменших квадратів (PLS), метод тренд-вектора, метод «дерева ухвалення рішення», а також методи штучних нейронних мереж.

Також загальним в методах аналізу є те, що всі використовувані різновиди молекулярних дескрипторів можна звести до трьох типів: інтегральні - відображають особливості структури молекули, як цілого, наприклад, Ван дер Ваальсовий об'єм, моменти інерції, дипольний момент і його складові уздовж осей координат, електронна поляризованість, ліпофільність, параметри структурної подібності, різні квантово-хімічні

характеристики (енергія найвищої зайнятої і нижчої вільної орбіталі, потенціали іонізації, різні індекси реакційної здатності) [114];

- інтегральні - відображають особливості структури молекули, як цілого, наприклад, ван дер Ваальсовий об'єм, моменти інерції, дипольний момент і його складові уздовж осей координат, молярна рефракція, ліпофільність, параметри структурної подібності, різні квантово-хімічні характеристики (енергія найвищої зайнятої і нижчої вільної орбіталі, потенціали іонізації, різні індекси реакційної здатності);
- локальні - відображають особливості структури окремих фрагментів молекули, наприклад, константи замісників і фізико-хімічні характеристики окремих груп, заряди на атомах, ліпофільності, поляризуємості атомів і т.д.;
- польові - відображають особливості впливу молекули на оточуючий простір, наприклад, потенціал електростатичного поля і поля ліпофільності, інші характеристики, що відображають особливості міжмолекулярної взаємодії.

Деякі локальні фізико-хімічні дескриптори іноді можуть бути зведені до характеризуючих молекулу в цілому глобальних параметрів, проте при цьому можлива втрата частини інформації [115].

Всі ці різновиди молекулярних дескрипторів можуть бути отримані з топологічного або просторового опису молекулярної структури. Вибір того чи іншого способу опису структури диктується характером конкретної розв'язуваної задачі і наявними обмеженнями на доступність експериментальних і розрахункових даних.

При використанні топологічного опису (для молекули в цілому первинний топологічний опис – це її структурна формула) до уваги

беруться лише типи атомів і зв'язків і їх послідовність, тобто не розглядаються відстані між угрупованнями і їх взаємна орієнтація. З математичної точки зору молекула в такому описі є граф з міченими вершинами (атоми різних типів) і міченими ребрами (зв'язки різної кратності) - молекулярний граф. У такому наближенні найбільш часто у вигляді дескрипторів виступають різного роду топологічні індекси і дескриптори молекулярних фрагментів.

У просторовому (3D) описі молекула представляється як сукупність атомів з відомими координатами. Може також задаватися залежність тих чи інших фізичних властивостей в точці від її положення в тій же системі координат. Сучасні квантово-хімічні методи і методи молекулярної механіки дозволяють з достатньою надійністю визначати геометрію і енергетичні характеристики молекул, в зв'язку з цим все частіше використовуються характеристики, що враховують не тільки особливості форми молекули, але і відображають особливості міжмолекулярної взаємодії [115].

На сьогоднішній день досить багато методів QSAR реалізовано у вигляді комп'ютерних програм, що відрізняються одна від одної, як за складністю, так і за вартістю. Деякі з них являють собою програмні пакети, що функціонують тільки на суперкомп'ютерах, в той час, як інші призначені тільки для отримання набору молекулярних дескрипторів і можуть працювати на будь-якій ЕОМ.

## **2.1 Набір даних та побудова Комбінованої Бази Даних Нанооксидів (КБДН)**

На жаль, пошуки придатної до застосування у QSPR моделюванні нанооксидів бази даних, що всебічно характеризують наночастинки у

рамках цього дослідження аналізу та прогнозу властивостей, виявились малорезультативними. Важливо розуміти, що дослідження властивостей та створення повної та сучасної бази даних наночастинок оксидів може тривати довгий час та вимагати багато ресурсів. В даний час існує три основних бази даних, що розвиваються у цьому напрямку:

1. NANOMATERIAL REGISTRY [116] – база даних фізико-хімічних характеристик нанооб'єктів, має найбільшу кількість записів за наночастинками оксидів, однак необхідна для моделювання інформація про морфологічні параметри обмежена, записи за поверхневими параметрами відсутні;
2. NANOPARTICLE LIBRARY [117] – база даних, що нараховує незначну кількість записів. У розділі 1.4 вже було зазначено, що моделювання з використанням малих наборів даних не є ефективним;
3. CaNanoLab [118] – найбільш перспективна до застосування, у рамках цього дослідження, база даних. Спеціалізована на застосуванні нанотехнологій у біомедицині. База пропонує вичерпну (за рідкісними винятками) характеристику наночастинок оксидів за морфологічними та поверхневими параметрами. Тим не менш, значна кількість інформації представлена із значними похибками вимірювання, через що такі не валідовані дані не можуть використовуватись у QSAR/QSPR моделюванні. Інформація з даної бази за 8 точками по 5 наночастинкам, що була сформована однією дослідницькою групою та мала незначні похибки вимірювання, була включена до КБДН та використана для зовнішнього тестування отриманих у цьому дослідженні моделей.

Отже, порівнявши (табл. 2.1) запропоновану наявними базами інформацію, виникла очевидна необхідність у конструюванні бази даних,

яка дозволяє всебічно описати та схарактеризувати наноксиди, з огляду на вплив їх структурних та фізико-хімічних параметрів на властивості.

### 2.1.1 Побудова КБДН

Для побудови комбінованої бази даних наноксидів використовувалась інформація, отримана з різноманітних літературних джерел [109, 118–128].

Поточна версія КБДН включає записи по 188 наночастинкам оксидів з огляду на такі їх властивості як параметри розміру (радіус частинки, гідродинамічний радіус), дзета-потенціал (електрокінетичний потенціал межі подвійного електричного шару), енергії  $E_g$ , дані по цитотоксичності до *Escherichia coli* та клітин лінії кератиноцитів людини HaCaT.

Таблиця 2.1

#### Порівняльна характеристика КБДН з іншими базами даних

	КБДН	NANOMATERIAL REGISTRY	NANOPARTICLE LIBRARY	CaNanoLab
Кількість записів (оксиди)	188	612	24	102
Розмірні параметри	так	частково	частково	частково
Поверхневі параметри	частково	ні	частково	так
Цитотоксичність	частково	ні	ні	ні
Енергетичний профіль	частково	ні	частково	ні
Експорт даних	так	так	ні	так



Курація даних	так	так	ні	так
---------------	-----	-----	----	-----

Для зручності роботи з інформацією, у КБДН були реалізовані пошукові, фільтрувальні, сортувальні механізми та експорт даних. З огляду на велику кількість джерел походження – всі дані було стандартизовано.

### 2.1.2 «Курація» даних

Певні обмеження при виконанні nanoQSAR/ QSPR моделювання виникають через відсутність точно сформульованих протоколів експериментального дослідження нанооб'єктів: не існує єдиного консенсусу про те, яким чином та за яких умов слід проводити експериментальні виміри. У розділі 1 вже була детально розглянута особлива важливість валідаційних процедур при дослідженні нанооб'єктів.

На практиці експериментальні дані часто бувають представлені епізодично, не стандартизовано, трапляються систематичні або технічні помилки. Чистота та точність даних є ключовим фактором у ефективному моделюванні, адже використовуються статистичні методи, тому помилковість початкових даних є частою причиною низької ефективності та незадовільної прогностичної здатності побудованих моделей.

Контекстний порівняльний аналіз (КПА) та корекція даних проводилась беручи до уваги декілька факторів, таких як: можливість перевірки коректності за звітами першоджерел, зазначення умов проведення вимірів, наявність явних експериментальних помилок вимірювання (наприклад, в однакових умовах об'єкт  $Al_2O_3^*$ , виділений у табл. 2.2, демонстрував значне відхилення від основного тренду властивостей аналогічних об'єктів – це може свідчити про те, що певні умови вимірів не були враховані).

Таблиця 2.2

## Витяг записів з КБДН, що піддаються КПА

	$\zeta_{\text{експ}}$ (мВ)	НР (нм)	ГР (нм)
$\text{Al}_2\text{O}_3^*$	-20.2*	44	372.3
$\text{Al}_2\text{O}_3$ (1)	39.2	11.4	94.7
$\text{Al}_2\text{O}_3$ (2)	33.1	60	763
$\text{Al}_2\text{O}_3$ (3)	38	13.56	312.6
$\text{Al}_2\text{O}_3$ (4)	43	30	210
$\text{Al}_2\text{O}_3$ (5)	36.2	40	237
$\text{Al}_2\text{O}_3$ (6)	30.3	55	330

Масиви даних, що складають КБДН, були ретельно проаналізовані та скориговані згідно з КПА, де це було можливо. Не долучались до процесу формування навчальних та тестових вибірок наноксиди, що не відповідають вищезазначеним критеріям.

## 2.2 Дескриптори

### 2.2.1 Симплексне представлення будови

У рамках SiRMS [129] кожна молекула представляється у вигляді системи різних симплексів - чотириатомних молекулярних фрагментів фіксованої структури, хіральності і симетрії. Загальна кількість всіх можливих симплексів  $N$  в  $n$ -атомній молекулі дорівнює:

$$N = \frac{n!}{(n-4)!4!}$$

На 1D рівні симплексами є будь-які четвірки атомів, що входять до складу молекули (рис. 2.1). Симплексними дескрипторами (СД) на цьому рівні є кількість четвірок атомів конкретного складу. Моделі, одержувані на даному рівні, носять лише допоміжний характер і малоінформативні.

На 2D рівні враховуються зв'язки між атомами в симплексах (11 базових топологічних типів, рис. 2.1), типи атомів і природа зв'язків (прості, подвійні, потрійні, ароматичні).

Атоми в симплекс можуть бути диференційовані на основі різних характеристик, зокрема:

- мітка, що характеризує природу атома;
- мітка, що характеризує частковий заряд на атомі (відображає електростатичні властивості);
- мітка, що характеризує ліпофільність атома (відображає гідрофобні властивості);
- мітка, що характеризує електронну поляризованість атома (певною мірою відображає дисперсійні властивості);

- мітка, що характеризує можливість атома бути донором / акцептором водню в потенційному Н-зв'язку. Атоми поділяються на три групи: А - акцептор водню в Н-зв'язку, D - донор водню в Н-зв'язку, I – індиферентний атом.

Використання різних варіантів диференціації вершин симплексів (атомів) є принциповою особливістю даного підходу. Реалізована в багатьох QSPR методах деталізація атомів за їх природою (наприклад, С, N, O) обмежує можливості виділення фармакофорних фрагментів. Наприклад, якщо –NH– група обрана в якості фрагмента, який визначає активність (фармакофор) і можливість утворення Н-зв'язку є чинником, що визначає його активність, то існує можливість втратити такі донори Н-зв'язку як, наприклад, ОН-група, і т.д.

Використання диференціації атомів за властивістю бути донором / акцептором Н-зв'язку дозволяє уникнути описаної вище ситуації. Аналогічні приклади можна привести для інших атомних властивостей (ліпофільність, частковий заряд, рефракція, і т.ін.).

Таким чином, на цьому рівні, СД є кількість симплексів фіксованого складу і топології. На подальших прикладах продемонстровано представлення молекули, як набору симплексів (див. рис. 2.2 та рис. 2.3).

Згенеровані в симплексному підході СД дещо схожі на фрагментарні параметри, які використовуються в HQSAR [112]. Відмінність полягає в тому, що під час генерації дескрипторів враховуються як зв'язкові, так і не зв'язкові фрагменти (див. рис. 2.1), а також беруться до уваги не тільки "мітка" атома, але і різні його фізичні і хімічні властивості (ліпофільність, заряд і т.д.).

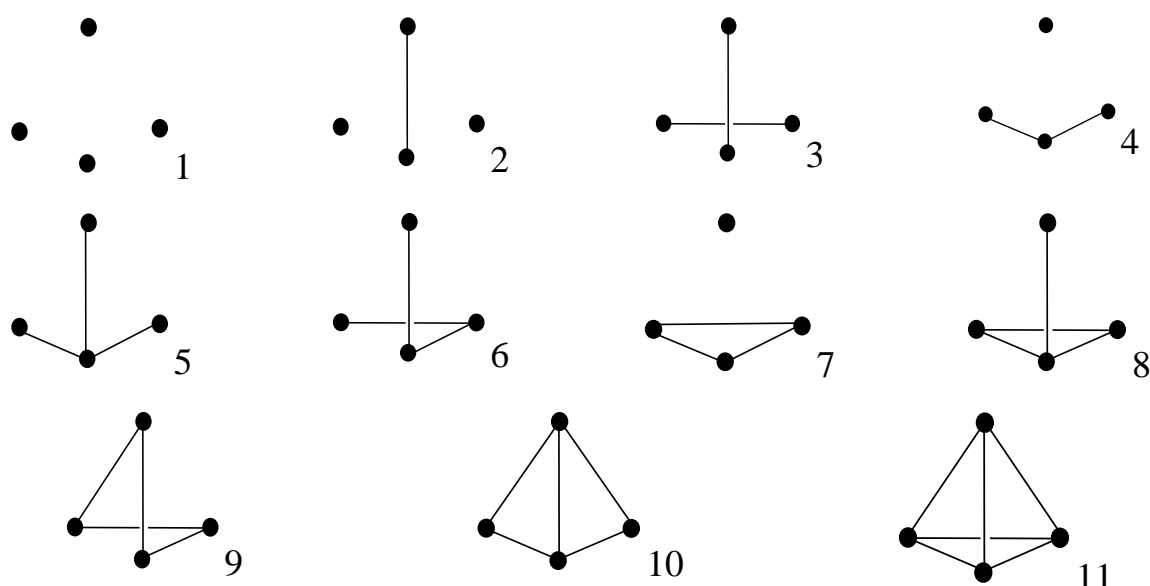
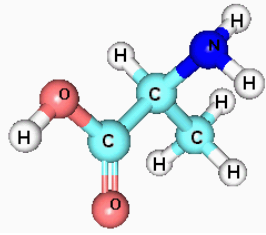


Рисунок 2.1. Можливі базові типи молекулярних симплексів

У рамках моделей SiRMS можливо визначити відносний вплив різних фізико-хімічних факторів на характер взаємодії досліджуваних молекул з біологічною мішенню. Для цього необхідно підсумувати і порівняти вклади СД в результуючій QSAR/QSPR моделі окремо для кожної групи, що відповідає тому чи іншому способу диференціації атомів в симплексах. Таким чином, відносний внесок симплексів, в яких диференціація вершин відповідає зарядам на атомах, певною мірою, відображає роль електростатичних факторів; відносний внесок симплексів, в яких атоми диференційовані з точки зору ліпофільності, відображає роль гідрофобних факторів і т.п.

Рівень	Структура	Генерація симплексів
1D	 $C_3H_7O_2N \rightarrow$	<b>6</b> CCNO, <b>42</b> CNOH, <b>63</b> CNHH, <b>21</b> CCNH, <b>42</b> NOHH, <b>7</b> CCCH, <b>35</b> NHHH, ...

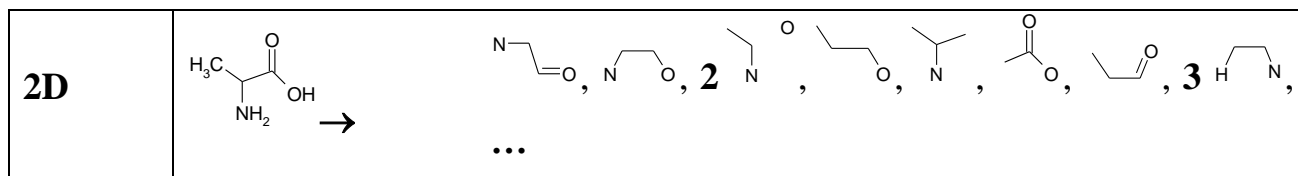


Рисунок 2.2. Приклади генерації симплексних дескрипторів для аланіну на 1D-2D рівнях, використовуючи диференціацію атомів за їх природою

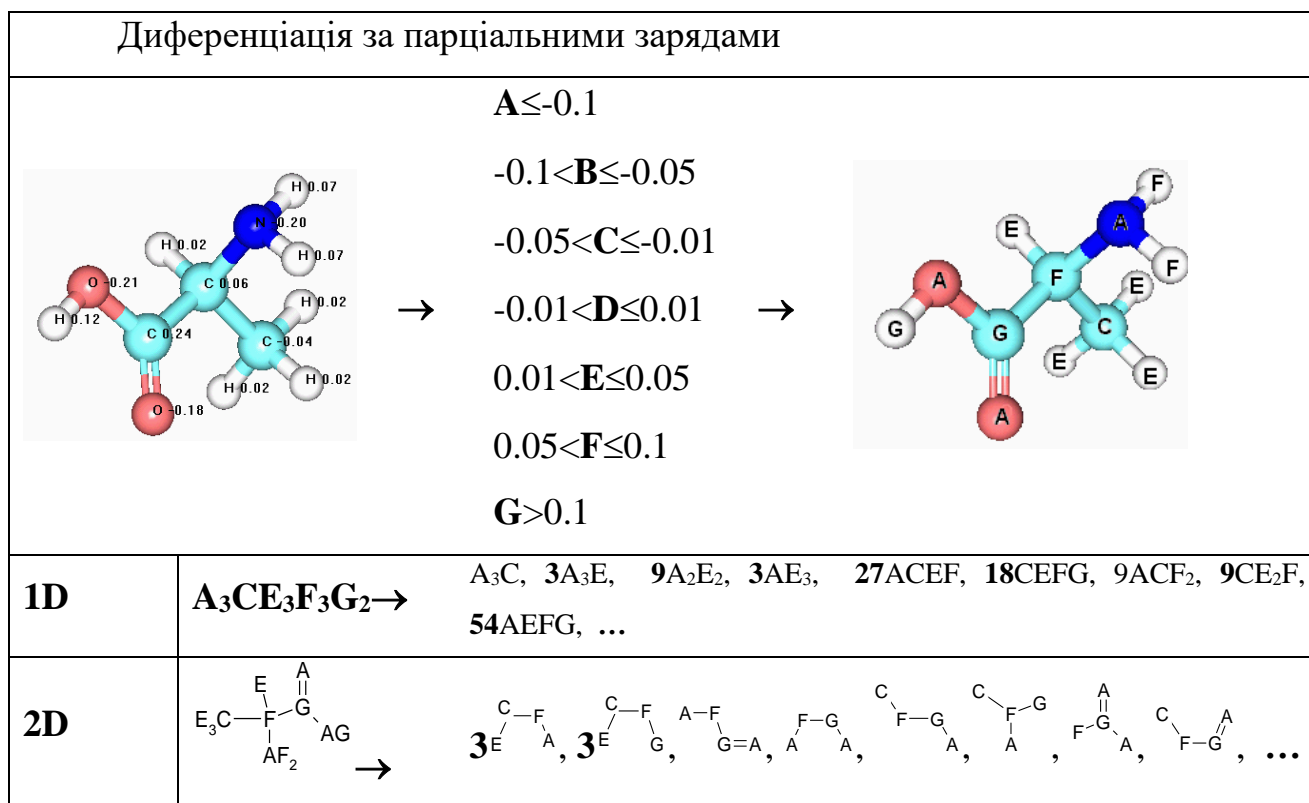


Рисунок 2.3. Приклади генерації симплексних дескрипторів для аланіну на 1D-2D рівнях, використовуючи диференціацію атомів за їх парціальними зарядами

Симплексний підхід позбавлений проблеми оптимального накладення один на одного набору досліджуваних сполук, як це відбувається в CoMFA і його аналогах [113, 130, 131]. Очевидно, можна сказати, що SiRMS в чомусь схожий на HQSAR, але не має його обмежень (тільки топологічне представлення молекулярної структури) і недоліків (невизначеність формування дескрипторів при реалізації процедури хешування). Більш того, в порівнянні з HQSAR, в SiRMS враховуються

різні фізичні і хімічні властивості атомів (заряд, ліпофільність і т.д.). Отримані за допомогою цього методу моделі можуть бути легко інтерпретовані. При відображенні молекул можна використовувати різні варіанти кодування кольором для атомів і фрагментів, в залежності від їх впливу на досліджувану властивість.

Необхідно відзначити, що на базі SiRMS можливе проведення молекулярного дизайну сполук, що володіють заданим рівнем активності, за допомогою побудови дозволених комбінацій типів симплексів, що визначають бажану властивість.

### 2.2.2 Дескриптори моделі «рідкої краплі»

Методологія моделі «рідкої краплі» базується на положенні про те, що найбільш ймовірною формою наночастинок є сферична крапля, яка є щільним скупченням елементарних частинок у кластер [132].

Радіус взаємодії між елементарними частинками в кластері визначається радіусом Вігнера-Зейтца:

$$r_w = \left( \frac{3M}{4\pi\rho N_A} \right)^{\frac{1}{3}},$$

де  $M$  – молекулярна маса,  $\rho$  – густина,  $N_A$  – число Авогадро.

Кількість молекул у нанокластері можливо виразити як:

$$n = \left( \frac{r_0}{r_w} \right)^3,$$

де  $r_0$  – радіус наночастинок.

Очевидно, що величина розміру наночастинок обернено пропорційна відношенню поверхні до об'єму. Тобто зменшення розміру частинки призводить до збільшення поверхні. Це відрізняє природу

поверхні наночастинок від поверхонь інших молекул в об'ємі. Таким чином, сили взаємодії між розташованими всередині молекулярного об'єму молекулами, не компенсуються силами взаємодії тих самих молекул, розташованих на поверхні, тобто молекули на поверхні мають унікальні властивості (рис. 2.4).

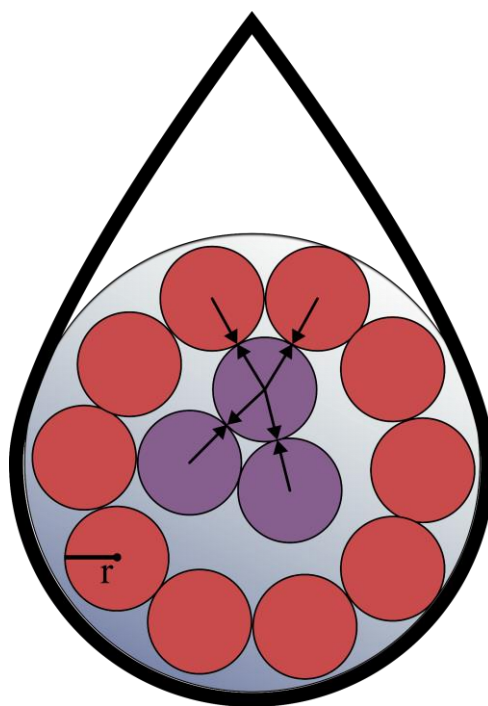


Рисунок 2.4. Модель «рідкої краплі»: Сили взаємодій між молекулами, розташованими в молекулярному об'ємі (фіолетові кола); сили взаємодій між молекулами, розташованими на поверхні наночастинки (червоні кола)

Отже, маючи інформацію про кількість молекул у нанокластері, стає можливою побудова та застосування деяких особливих дескрипторів:

- параметр, що описує відношення поверхневих молекул до молекул в об'ємі:



$$(SV) = \left( \frac{\text{молекули поверхні}}{\text{молекули в об'ємі}} \right) = \frac{F}{1 - F'}$$

$$\text{де } F = 4n^{-1/3}.$$

- агрегаційний параметр, маючий вплив на загальну цитотоксичність (див розділ 1.1.4), що відображає співвідношення розміру агрегату у порівнянні до розміру елементарної частинки:

$$(AP) = \frac{\text{розмір агрегату}}{\text{розмір частинки}}.$$

Ковалентний індекс (*CI*) відображає відношення ковалентних взаємодій до йонних і представлений залежністю від електронегативності ( $\chi$ ) та радіуса за Полінгом ( $r$ ):

$$(CI) = \chi_m^2 r.$$

Поляризаційна сила катіону (*CPP*) кодує енергію йона металу під час електростатичної взаємодії з лігандом і представлений залежністю від йонного заряду ( $Z$ ) і радіуса Полінга ( $r$ ):

$$(CPP) = Z^2 / r.$$

## 2.3 Машинне навчання та методологія QSAR/QSPR

### 2.3.1 Машинне навчання

Перетворення великого масиву даних в даній роботі, отриманих внаслідок розрахунку різних дескрипторів, проводиться методом часткових найменших квадратів (PLS). Метод PLS добре зарекомендував себе при роботі з великими масивами структурної інформації, оскільки

ґрунтується на перетворенні великої кількості структурних параметрів в невелике число прихованих (латентних) змінних.

Генетичний алгоритм (ГА) використовуються для пошуку оптимального набору параметрів в PLS.

PLS- рівняння може бути представлено як:

$$Y = b_0 + \sum_{i=1}^N b_i x_i ,$$

де  $Y$  – досліджувана активність,  $b_i$  – регресійні коефіцієнти PLS,  $x_i$  – значення  $i$ -го дескриптора,  $N$  – загальне число дескрипторів.

Метод PLS ґрунтується на перетворенні великої кількості структурних параметрів  $x_i$  в невелику кількість ортогональних змінних, так званих прихованих (латентних) змінних (LV-latent variables) або (PLS-чинників), що є лінійними комбінаціями початкових незалежних змінних

$$LV_1 = b_{1,1}x_1 + b_{1,2}x_2 + \dots + b_{1,n}x_n$$

$$LV_2 = b_{2,1}x_1 + b_{2,2}x_2 + \dots + b_{2,n}x_n$$

$$LV_A = b_{A,1}x_1 + b_{A,2}x_2 + \dots + b_{A,n}x_n ,$$

де  $A$  – кількість латентних змінних,  $n$ -кількість дескрипторів,  $x_i$  – незалежні змінні,  $b_{k,j}$  – коефіцієнти лінійної комбінації.

Надалі в рамках PLS-методу будується лінійне рівняння, що відображає зв'язок між залежною змінною ( $y$ ) і латентними змінними LV:

$$y = c_1 LV_1 + c_2 LV_2 + \dots + c_n LV_n ,$$

де  $c_{1,2,n}$  – регресійні коефіцієнти.

Завдяки особливостям алгоритму, отримувані моделі містять мінімальне число варійованих параметрів і забезпечують високу здатність до передбачення. На першому етапі алгоритму проводиться пошук оптимального числа LV з використанням процедури ковзного контролю, в ході якої кожна сполука виключається з вибірки і для неї передбачається значення активності. Далі для вибраної оптимальної кількості LV проводиться пошук найкращої моделі, для якої мінімальна стандартна помилка прогнозу або найбільший перехресний (cross-validated) коефіцієнт детермінації ( $Q^2$ ):

$$Q^2 = \frac{SD - PRESS}{SD}, \quad PRESS = \sum_{i=1}^m (y_i - \hat{y}_i^{cv})^2, \quad SD = \sum_{i=1}^m (y_i - \hat{y}_i)^2,$$

де  $m$ -кількість молекул вибірки;  $y_i$ -задане значення активності,  $\hat{y}_i^{cv}$ -обчислене значення активності,  $\hat{y}_i$ -значення активності, обчислене в умовах ковзного контролю для  $i$ -тої молекули.

Обрані в ході статистичного аналізу моделі повинні мати достатньо адекватні статистичні характеристики (коефіцієнт детермінації  $R^2 > 0.8$ ; коефіцієнт детермінації в умовах ковзного контролю  $Q^2 > 0.5$ ;  $R^2_{test} > 0.5$  і т.д.).

Використання PLS методу дає також можливість отримати кількісні характеристики впливу на активність кожного дескриптора, що своєю чергою використовується для перерахунку вкладів різних молекулярних фрагментів у властивість, що проявляється, і використовується надалі для інтерпретації і усвідомленого і цілеспрямованого молекулярного дизайну.

### 2.3.2 Оцінка надійності QSAR/QSPR моделей

Набір адекватних статистичних показників, що характеризують модель, не є гарантією того, що модель буде мати задовільну здатність передбачення. Тому QSAR/QSPR моделі, що використовуються для передбачення властивості ще недосліджених молекул, повинні бути протестовані.

Для цього проводиться процедура п'ятикратної зовнішньої крос-валідації (five-folds). Молекули вибірки упорядковуються згідно зі значеннями їх властивостей і потім кожна п'ята молекула в даному ряду відбирається в тестову вибірку. Формуються п'ять наборів, кожний з яких містить навчальну і тестову вибірки. Слід зазначити, що серед отриманих п'яти наборів кожна молекула потрапляє в тестову вибірку тільки один раз. Тестова вибірка (20% від загальної кількості молекул) виключається з процесу побудови моделі.

На даних навчальної вибірки будується модель, яка використовується для прогнозу властивостей сполук тестової вибірки. Коефіцієнт детермінації  $R^2_{\text{test}} > 0.5$ .

Після побудови, модель використовується для прогнозу властивостей сполук тестової вибірки. Важливо, щоб тестова вибірка була досить представницькою і складалася з різнорідних структур різного значення досліджуваної властивості. Коефіцієнт детермінації  $R^2_{\text{test}} > 0.5$  свідчить про адекватність моделі, зважаючи на тестову вибірку.

### 2.3.3 Стратегія автоматичного вибору змінних (АВЗ) у PLS

Стратегія АВЗ використовується для отримання високоадекватних моделей шляхом виключення "шуму". Суть АВЗ полягає в покроковому

виключенні змінних з найменшими нормованими регресійними коефіцієнтами з PLS моделі, доки кількість змінних не дорівнюватиме 1. Зі списку отриманих моделей вибирається та, яка має найвищий за значеннями набір статистичних характеристик ( $R^2$ ,  $Q^2$ ,  $R^2_{test}$ ).

Стратегія АВЗ може бути використана як для всього набору структурних параметрів, так і для наборів, отриманих в результаті використання інших методів відбору дескрипторів (наприклад, в результаті виключення взаємно корельованих параметрів або після використання процедури тренд-вектора або генетичного алгоритму).

### **2.3.4 Вилучення взаємно корельованих дескрипторів**

Дана процедура дозволяє знизити кількість використовуваних змінних в кілька разів. Це, своєю чергою, сприяє отриманню більш адекватних моделей. В ході цієї процедури залишається один дескриптор з кожної пари, що має коефіцієнт парної кореляції  $r$ , що задовольняє умові  $|r| > 0.90$ .

Хоча виключення взаємно корельованих дескрипторів не є обов'язковою процедурою в PLS.

### **2.3.5 Процедура тренд-вектора**

Процедура тренд-вектора (Т-вектора) дозволяє не конкретизувати вид відповідної залежності "структура-властивість" і використовувати необмежену кількість структурних параметрів.

Метод Т-вектора заснований на принциповій ідеї теорії розпізнавання образів - розбиття  $m$  об'єктів на два класи щодо середнього

значення досліджуваної властивості ( $\bar{A}$ ). Величини ( $A_i - \bar{A}$ ) приймають для одного класу позитивні значення, а для іншого - негативні.

Пошук моделей методом Т-вектора здійснюється методами повного або часткового перебору після відсіву взаємних кореляцій. Дескриптори, включені в кращі моделі Т-вектора (кілька десятків моделей приблизно однакової якості) є добрим піднабором для подальшого використання в PLS.

### **2.3.6 Генетичний алгоритм**

Генетичний алгоритм припускає представляти весь набір структурних параметрів як бітовий масив, де 1 - параметр бере участь в моделі, 0 - не бере. Використовуючи операції «відтворення», «схрещування» і «мутації», з випадкової стартової «популяції» генеруються нові моделі. Оцінка отриманих моделей здійснюється за допомогою цільової функції - коефіцієнта детермінації, що розраховується в умовах ковзного контролю і без нього.

Перевага алгоритму - можливість налаштування зв'язку між часом пошуку і якістю рішення в ту чи іншу сторону. В якості початкової популяції пропонується використовувати модель, отриману після використання АВЗ процедури.

### **2.3.7 Оцінка факторів, що визначають цільову властивість**

В рамках SiRMS можливо визначити відносний вплив різних фізичних і хімічних факторів на цільову властивість. Відносні вклади симплексів, де використовуються мітки, що характеризують частковий заряд на атомі, відображають роль електростатичних факторів; відносні вклади симплексів, де використовуються мітки, що характеризують ліпофільність на атомі, відображають роль гідрофобних факторів тощо.

### 2.3.8 Віртуальний скринінг. Оцінка областей застосування моделей

QSAR/QSPR моделі використовуються для передбачення активностей та властивостей невивчених сполук - "віртуальний скринінг".

Які структури можна прогнозувати на цій моделі? Для цього пропонується оцінювати область застосування (AD) моделі.

Її суть полягає в наступному: визначається центр розташування молекул навчальної вибірки в просторі структурних параметрів (ПСП) ( $T_1=0$ ;  $T_2=0$ ). Надалі, для кожної молекули оцінюється довжина відповідного радіус-вектора, що виходить з центру ПСП. Після цього визначаються середній радіус-вектор ( $R$ ) і його стандартне відхилення ( $s$ ) для молекул навчальної вибірки. Таким чином, всі точки, які будуть мати відстань від центру менш  $R + 3s$  потрапляють в ОК моделі з ймовірністю 99,9%. Очевидно, що прогнози для молекул близьких до центру найбільш надійні.

## 2.4 Програмне забезпечення

### 2.4.1 Lattice & Simplex Modelling (LSM)

Програма "Lattice & Simplex Modelling" (© Artemenko A.G.) являє собою програмний інструмент для дослідження тривимірної структури молекулярних моделей. Вона призначена для створення вибірки молекул, їх суперпозиції (тільки для ґраткових моделей), розрахунку симплексних, інтегральних, гармонійних і ґраткових параметрів, а також їх графічного відображення.

- 1) Широкі можливості налаштування візуалізації молекул, ґраткових моделей, молекулярних полів і т.д.
  - Зображення молекули у вигляді моделей::

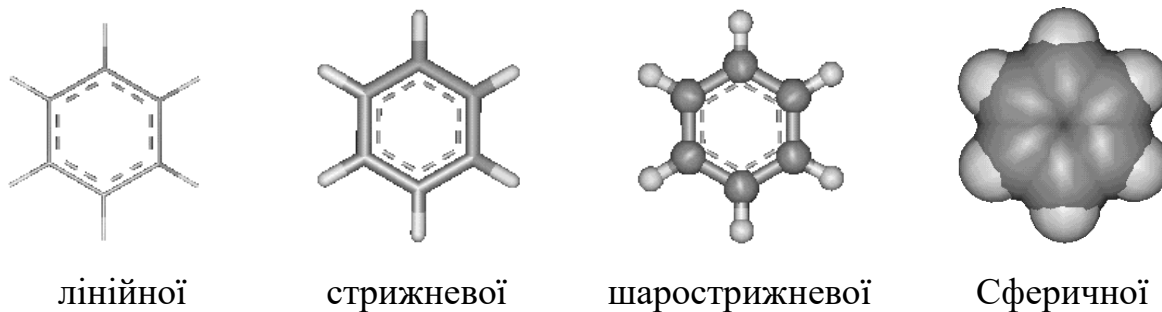
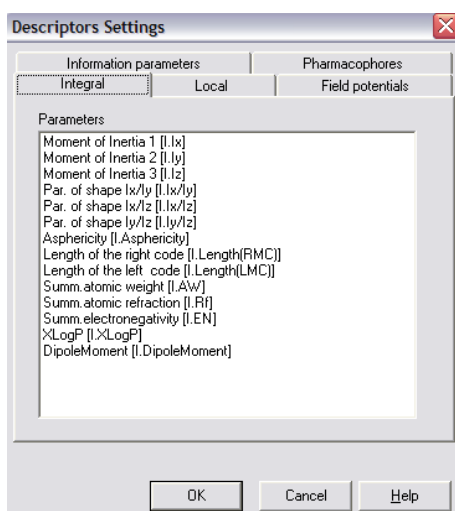


Рисунок 2.5. Варіації молекулярних моделей

- 2) Розрахунок практично необмеженої кількості структурних характеристик для кожної з молекул досліджуваної серії (інтегральні, симплексні, локальні, польові, гармонійні, інформаційні параметри). Можливість настройки процедури розрахунку дескрипторів.
- 3) У програму включений модуль розрахунку парціальних зарядів та вирівняної електронегативності за методом Джоллі-Перрі [133].
- 4) У програму включений модуль розрахунку ліпофільності за методом XlogP [134].



Вікно налаштувань параметрів програми "Lattice &amp; Simplex Modelling"

- 5) Реалізовано швидкий прогноз активності сполук (із зазначенням впливу кожного атома на досліджувану активність), як лінійної



комбінації вкладів симплексів, отриманих в результаті побудови PLS-моделей в програмі "Methods of Data Analysis".

- б) У програмі передбачена можливість кодування кольором атомів та молекулярних фрагментів в залежності від напрямку і ступеня їх впливу на досліджувану активність (властивість), що, надалі, дозволяє проводити молекулярний дизайн нових речовин з комплексом заданих властивостей.

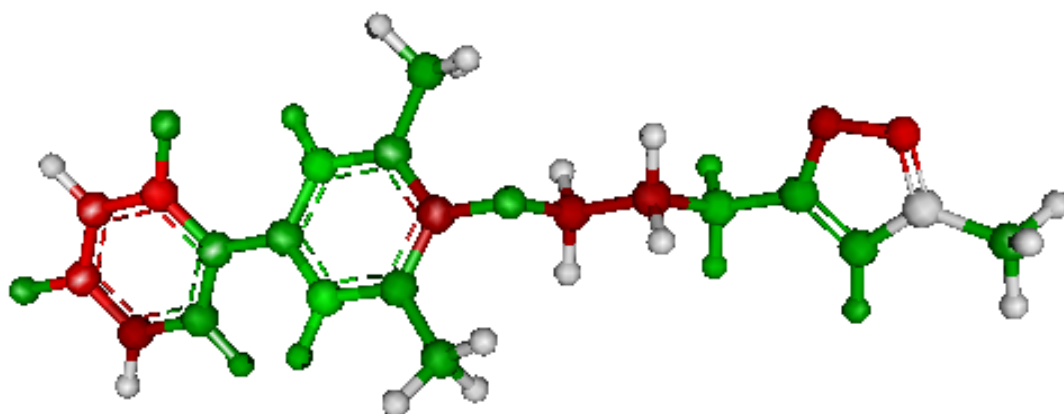


Рисунок 2.6. Кодовані кольором молекулярні структури в програмі "Lattice & Simplex Modelling"

## 2.4.2 Methods of Data Analysis (MDA)

Програма "Methods of Data Analysis" (© Artemenko A.G.) являє собою інструмент для аналізу зв'язку структура-властивість методами PLS, класичного тренд-вектора, а також методом множинної лінійної регресії.

Var No	Var Name	Group	1	2	3
			sm049	sm050	sm051
1	lg CVB3 97-927	Unknown	0.6	1.05	1.49
2	75 ...H (-5 3-1)	3D	0	0	0
3	221 F_p_C (7 3-1)	3D	0.4256926	0.1575609	0.5634293
4	310 F_p_EP (3 7-5)	3D	-0.001435936	-0.00242707	-0.001382197
5	2724 F_p_C (13 5 5)	3D	0.5011528	0.5012101	0.5011261
6	13 F_p_EP (3 3-1)	3D	-0.01275711	-0.01371551	-0.01194133
7	339 F_p_EP (1 7-3)	3D	-0.000435468	-0.001994548	-0.000255804
8	74 F_Lip (-5 3-3)	Unknown	0.8956011	0.916347	0.9905748
9	2760 F_p_EP (15 3-3)	3D	-0.00105127	-0.00108567	-0.001271497
10	967 F_p_EP (9-5 1)	3D	0.001992155	0.00184888	0.00248023
11	157 F_p_C (1 3 5)	3D	0.5349998	0.5351759	0.5350449
12	186 F_p_EP (5-5-5)	3D	0.01377292	0.01280358	0.01460636

*Досліджувана властивість*

*Дескриптор (75 - номер комірки, в якій знаходиться даний дескриптор; H - водневий зв'язок; -5, 3, -1 координати)*

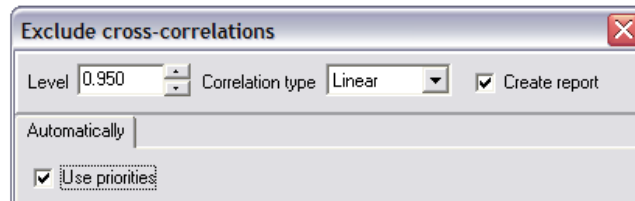
*Кількісне значення досліджуваної властивості*

*Значення дескриптора (в цьому випадку показання 0 свідчить про відсутність водневого зв'язку)*

### Головне вікно програми "Methods of Data Analysis"

Можливості програми:

- 1) Робота з необмеженою кількістю структурних параметрів (їх кількість обмежена тільки обсягом фізичної пам'яті ЕОМ);
- 2) Редагування, додавання, видалення, пошук структурних параметрів;
- 3) Сортування параметрів:
  - за компонентою тренд-вектора;
  - за коефіцієнтом лінійної кореляції з досліджуваною властивістю;
- 4) Автоматичний і "ручний" відсів взаємно корельованих параметрів;

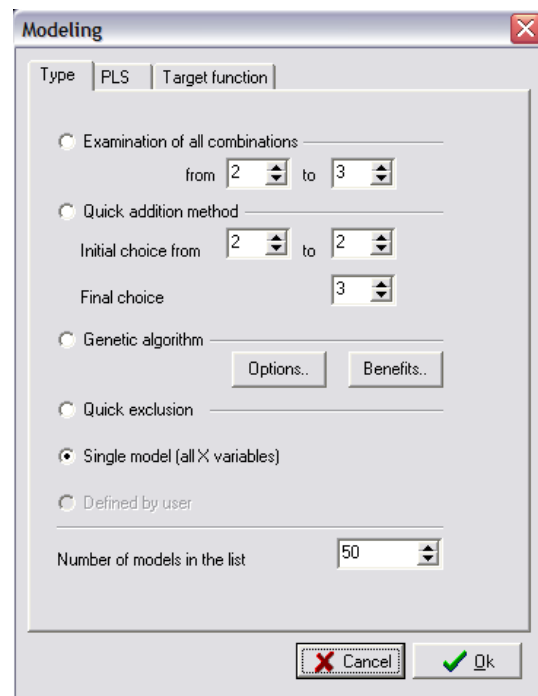


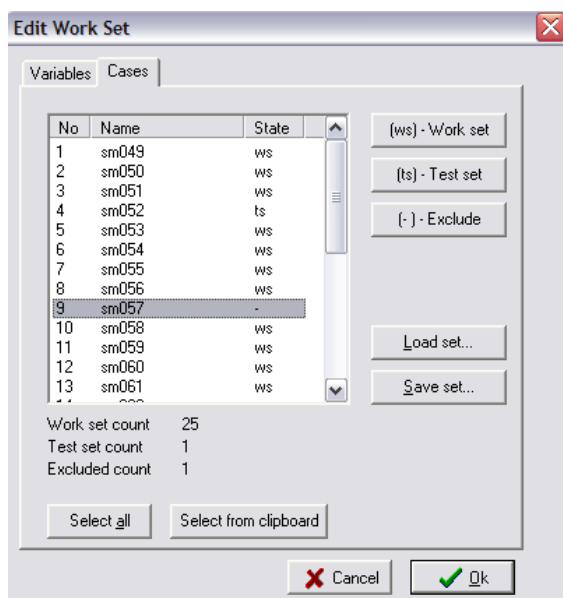
*Вікно автоматичного відсіву взаємно корельованих параметрів програми "Methods of Data Analysis"*

5) Вибір методу пошуку кращих моделей зв'язку структура-властивість:

- повний перебір всіх можливих комбінацій дескрипторів із завданням можливої кількості дескрипторів в моделі (від  $N_1$  до  $N_2$ );
- метод "додавань" (алгоритм генетичного типу);
- генетичний алгоритм;
- АВЗ (автоматичний вибір змінних);
- інтерактивний режим;

*Вікно вибору методу пошуку кращих моделей зв'язку структура-властивість програми "Methods of Data Analysis"*





*Вікно розподілу молекул в робочу і тестову вибірку програми "Methods of Data Analysis". Пряме перенесення даних в інші програми через буфер обміну даними (Clipboard).*

- 6) Автоматичне проведення процедури ковзного контролю для перевірки стійкості всіх обраних моделей;
- 7) Просте перенесення молекул з робочої вибірки в тестову вибірку і навпаки.

## РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ І ПРОГНОЗУВАННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАНОЧАСТИНОК ОКСИДІВ МЕТОДАМИ QSAR/QSPR (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА)

### 3.1 Формування вибірок даних

Дані з отриманої КБДН були сортовані за типами активностей/властивостей та згруповані у 4 вибірки для подальшого моделювання.

#### 3.1.1 Вибірki для цитотоксичності

Вибірki для моделювання цитотоксичності до клітин *Escherichia coli* та клітин HaCaT включала дані по активності та розмірних параметрах для 16 та 17 наночастинок відповідно.

Таблиця 3.1

**Параметри наноксидів вибірки цитотоксичності  
до *Escherichia coli***

	<b>pEC<sub>50</sub>(експ)</b>	<b>pEC<sub>50</sub>(розрах)</b>	<b>НР (нм)</b>	<b>ГР (нм)</b>
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.49	2.51	44	372.3
Bi <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.82	2.96	90	2029
<b>CoO</b>	3.51	3.54	100	257
Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.51	2.52	60	616.8
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.29	2.45	32	297.6
In <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.81	2.7	29.8	224.3
La <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.87	2.81	45.6	672.9
NiO	3.45	3.42	20	223.5
<b>Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	2.64	2.77	90-210	640.3
SiO <sub>2</sub>	2.2	2	15	809.7
SnO <sub>2</sub>	2.01	2.08	46.1	264.9
TiO <sub>2</sub>	1.74	1.83	42.3	1307.0

V <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	3.14	2.93	Н/Д	433.9
Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.87	2.88	38	1222.9
ZnO	3.45	3.53	71	188.9
<b>ZrO<sub>2</sub></b>	2.15	2.06	46.7	661.4

\*Жирним виділені наночастинки тестової підвибірки

Таблиця 3.2

**Параметри наноксидів вибірки цитотоксичності  
до HaCaT**

	pLC50 <sub>експ</sub>	pLC50 <sub>розра</sub>	НР (нм)	ГР (нм)
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1.85	1.85	44	372.3
Bi <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.5	2.59	90	2029
<b>CoO</b>	2.83	2.82	100	257
Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.3	2.1	60	616.8
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.05	2.36	32	297.6
In <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.92	2.83	29.8	224.3
La <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.87	2.77	45.6	672.9
NiO	2.49	2.86	20	223.5
<b>Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	2.31	2.16	90-210	640.3
SiO <sub>2</sub>	2.12	2.02	15	809.7
SnO <sub>2</sub>	2.67	2.71	46.1	264.9
TiO <sub>2</sub>	1.76	1.89	42.3	1307.0
V <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.24	2.23	Н/Д	433.9
WO <sub>3</sub>	2.56	2.42	30-70	179.6
Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.21	2.15	38	1222.9
ZnO	3.32	2.09	71	188.9
<b>ZrO<sub>2</sub></b>	2.02	2.11	46.7	661.4

\*Жирним виділені наночастинки тестової підвибірки

### 3.1.2 Вибірка з дзета-потенціалом

Для цієї вибірки, крім загальної процедури курації даних (було: 99 вимірів за 27 частинками; стало: 77 вимірів за 16 частинками), був застосований додатковий фільтр – було відібрано наноксиди, що мають не менше трьох вимірів дзета-потенціалу (37 вимірів за 14 частинками). Застосовані параметри елементів вибірки наведені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Параметри наноксидів вибірки дзета-потенціалу**

НЧ	$\zeta_{\text{експ}}$ (мВ)	$\zeta_{\text{розр}}$ (мВ)	НР (нм)	ГР (нм)	НЧ	$\zeta_{\text{експ}}$ (мВ)	$\zeta_{\text{розр}}$ (мВ)	НР (нм)	ГР (нм)
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	39.2	39.6	11.4	94.7	Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-35.3	-27.2	11.8	147.6
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	38	39.2	13.56	312.6	SiO <sub>2</sub>	-8.1	-23.4	15	809.7
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	43	38.0	30	210	SiO <sub>2</sub>	-31.8	-21.4	13.5	113.4
CeO <sub>2</sub>	26.5	27.8	13.0	200.7	SiO <sub>2</sub>	-29.8	-25.7	20	1230
CeO <sub>2</sub>	21.4	27.3	18.3	197.6	SnO <sub>2</sub>	-21.1	-23.1	15	264.9
CuO	37.4	13.9	23.1	171.7	TiO <sub>2</sub>	-13.5	-14.7	12.2	171
CuO	17	20.5	12.5	130	TiO <sub>2</sub>	-19.4	3.9	12.6	166
CuO	7.6	20.2	12.8	263.3	TiO <sub>2</sub>	15	3.7	10	116
CuO	24.4	18.9	28	285	TiO <sub>2</sub>	7.09	-0.1	16	1500

Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-22.8	-15.9	30	942	WO <sub>3</sub>	-45.2	-54.2	10.6	62.8
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-11.2	-16.5	20	1565	WO <sub>3</sub>	-61.3	-53.4	16.6	176.6
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-2.1	-10.6	12.3	144.7	WO <sub>3</sub>	-54.4	-55.2	15.9	545.5
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	-17.7	-10.1	20	685	ZnO	-10.8	2.3	20	161.3
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	-2.1	-8.2	12	198.4	ZnO	16.4	9.7	30	501
La <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	54.3	54.1	24.6	672.9	ZnO	0.02	7.8	20	759
NiO	13.3	16.3	30	1634	ZnO	28.8	9.4	22.6	204.5
NiO	27.6	25.2	13.1	228	ZnO	-15.0	9.3	13	413
NiO	26	24.6	14	399	ZrO <sub>2</sub>	-6.9	-4.2	27	2337
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-24.2	-25.2	20.8	124.7					

Як вже було зазначено на початку цього розділу, вибірка з 8 вимірів за 4 частинками [118] була використана (табл. 3.4) для зовнішнього тестування побудованих моделей з метою оцінки здатності до прогнозу.



**Параметри наноксидів вибірки дзета-потенціалу для зовнішнього тестування**

<b>НЧ</b>	<b>ζексп (мВ)</b>	<b>НР (нм)</b>	<b>ГР (нм)</b>
CuO	31	42	220
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-17.3	29	1580
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	1.8	30	200
SiO <sub>2</sub>	47.9	60	218
SiO <sub>2</sub>	-30.94	60	1000
SiO <sub>2</sub>	-27.34	60	99
SiO <sub>2</sub>	-25.68	60	114
TiO <sub>2</sub>	5.9	63	300

### 3.1.3 Вибірка з енергіями $E_g$

Витяг з КБДН сформовано у вибірку, що нараховує 40 наночастинок оксидів і містить дані щодо їхніх розмірних характеристик та вимірних експериментальних значень проміжків енергій  $E_g$ .

Таблиця 3.5

Параметри наноксидів вибірки енергій  $E_g$ 

НЧ	$E_{\text{експ}}$ (eВ)	$E_{\text{розра}}$ (eВ)	НР (нм)
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	5.97	5.74	76
CeO <sub>2</sub>	3.39	3.74	12
CeO <sub>2</sub>	3.68	3.82	3.6
CeO <sub>2</sub>	3.44	3.89	2.6
Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	4.22	4.11	26.5
Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	3.7	4.11	38.2
Cu <sub>2</sub> O	2.9	2.35	4
Cu <sub>2</sub> O	2.5	2.29	9
Cu <sub>2</sub> O	2.83	2.31	6
Cu <sub>2</sub> O	2.04	2.28	20
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.38	2.96	100
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	1.85	2.61	12
Ga <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	4.85	4.81	65
Ga <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	5.1	5	2.5
HfO <sub>2</sub>	6.07	5.66	17
In <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	3.85	4.37	17
La <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	4.98	4.3	30
MgO	4.27	4.54	7
Mn <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	3.27	3.38	30.2
NiO	3.67	3.62	3.5
NiO	3.63	3.58	4.6
NiO	3.62	3.57	5.5
NiO	3.62	3.54	10.1
NiO	3.61	3.54	12.4

NiO	3.27	3.53	22
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	4.49	4.77	11.8
SnO <sub>2</sub>	4.2	3.8	4.5
SnO <sub>2</sub>	4.1	3.81	4
SnO <sub>2</sub>	4.21	3.79	5
SnO <sub>2</sub>	4.2	3.79	5.2
SnO <sub>2</sub>	4.33	3.82	3.7
SnO <sub>2</sub>	3.74	3.75	30
TiO <sub>2</sub>	3.25	3.44	17.3
TiO <sub>2</sub>	3.48	3.85	7.9
TiO <sub>2</sub>	3.11	3.83	18.9
TiO <sub>2</sub>	3	3	70
WO <sub>3</sub>	2.77	2.98	42
Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	5.3	5.38	14.6
ZnO	3.24	2.62	35
ZrO <sub>2</sub>	5.04	5.36	40

### 3.2 Побудова дескрипторного опису наноксидів

Ефективне моделювання наночастинок оксидів методами QSAR/QSPR, вимагає врахування не тільки фізико-хімічних факторів та структури, а ще й впливу морфологічних параметрів, що було детально розглянуто у розділі 2, де також було зазначено, що найбільш використовуваними є дескриптори 2D рівня, розраховані з інформації, що міститься у структурній формулі.

Відповідно до теорії валентності, можливе виникнення певних топологічних варіацій для кожної окремо взятої структурної формули, які можуть бути враховані при використанні 2D дескрипторів. Проте у

випадку з неорганічними молекулами топологічна варіативність зв'язків може викликати певні складнощі (рис. 3.1).

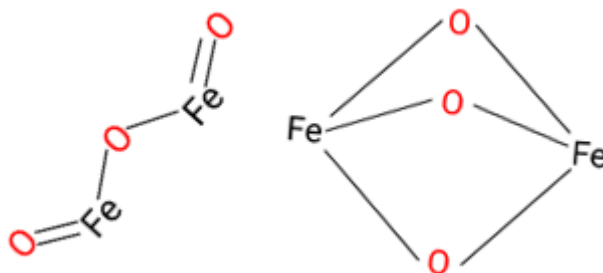


Рисунок 3.1. Обмеження застосування дескрипторів 2D рівня до неорганічних сполук

Виходячи з цього, застосування класичних 2D та 3D дескрипторів у моделюванні неорганічних речовин не є до кінця коректним, тому найпростішою альтернативою є застосування 1D дескрипторів.

Враховуючи усе вищезазначене, для вирішення завдань даної роботи, була розроблена система дескрипторів, метою якої є у повному обсязі всебічно схарактеризувати наночастинки оксидів з огляду на їх природу, фізико-хімічні властивості та морфологічні параметри. Систему складено з наступних класів дескрипторів:

1. Набір залежних від розмірів дескрипторів, базований на моделі «рідкої краплі». Включає такі параметри, як: радіус за Вігнером-Зейцем, площа поверхні, об'єм нанокластеру тощо.
2. Дескриптори, отримані з брутто-формули наночастинки оксиду, наприклад, заряд ядра атома, Ван дер Ваальсів радіус, сили взаємодій Ван дер Ваальса ( $W_{\text{rep}}$ ,  $W_{\text{att}}$ ), іонізаційний потенціал ( $I_p$ ).
3. 1D дескриптори, розраховані за допомогою симплексного представлення неорганічних сполук.
4. З метою оцінити ефект від взаємодії різноманітних структурних дескрипторів та факторів (синергізму або антагонізму) на

досліджувану властивість, використовуючи модель «рідкої краплі» та теоретичні дескриптори, розраховані з брутто-формули (формули Хілла), були сконструйовані зважені крос-дескриптори, які являли собою добутки розрахованих значень різних пар структурних факторів.

При розрахунку 1D теоретичних дескрипторів для диференціації атомів використовувалися різноманітні атомні характеристики, наприклад:

- номер групи - максимальне значення головного квантового числа: від 1 до 18  
 $1 = A < 2 = B < 3 = C < 4 = D < 5 = E < 6 = F < 7 = G < 8 = H < 9 = I < 10 = J < 11 = K < 12 = L < 13 = M < 14 = N < 15 = O < 16 = P < 17 = Q < 18 = R;$
- ступінь окиснення - інтервали значень:  $A < +2 = B < +3 = C < +4 = D < +6 = E;$
- заряд ядра - діапазон зміни значень на інтервали:  $A < 25 \leq B < 45 \leq C < 65 \leq D;$
- Ван дер Ваальсові взаємодії: притягання  $A < 50 \leq B < 100 \leq C < 250 \leq D < 400 \leq E < 650 \leq F < 2000 \leq G$ , відштовхування  $A < 20000 \leq B < 32000 \leq C < 50000 \leq D < 100000;$
- внесок атомів у йонність парних взаємодій атомів:  $A < 0.5 \leq B < 1.0 \leq C < 2.0 \leq D < 3.0 \leq E.$

Відповідно до концепції Л. Полінга, йонність парних взаємодій (VI) для атомів A і B характеризує ступінь полярності, яка залежить від різниці електронегативностей пар атомів, що беруть участь у взаємодії:

$$VI(A---B) = 1 - \exp [ - 0.25 ( X_A - X_B )^2 ],$$

де  $X_A$  та  $X_B$  - електронегативність А та В, відповідно. Далі, значення  $VI$  розподіляється між атомами, що утворюють цю пару -  $VI(A) = VI(B) = 0,5(VI(A) + VI(B))$ .

Таким чином, для всіх атомів парних взаємодій отримуємо усереднені значення. Потім для кожного атому молекули підсумовуються усі усереднені значення його внесків у йонність парних взаємодій.

### **3.3 NanoQSAR моделювання цитотоксичності нанооксидів до клітин *Escherichia coli* ( $pEC_{50}$ ) та до HaCaT ( $pLC_{50}$ ).**

Після формування набору дескрипторів для проведення дослідження цитотоксичності до клітин *Escherichia coli* та HaCaT з огляду відношення структура-властивість, була проведена процедура зважування (помноження) за такими параметрами, як: розмір, йонність парних взаємодій, іонізаційний потенціал та товщина міжфазного шару.

NanoQSPR моделі були побудовані за допомогою методу часткових найменших квадратів (PLS) з застосуванням двох латентних змінних. Для проведення процедури валідації моделей початковий набір даних був ранжований за активністю та однорідно розділений між навчальною та тестовою підвбірками таким чином, щоб остання була репрезентативно представлена (табл. 3.1 та 3.2).

Для оцінювання якості та прогностичної здатності побудованих моделей був розрахований стандартний набір статистичних критеріїв: коефіцієнт детермінації  $R^2$  для навчальної вибірки, валідаційний коефіцієнт детермінації  $Q^2$  в умовах перехресної перевірки, та  $R^2_{test}$  для тестової вибірки. Підтвердження надійності прогнозування в межах області застосування побудованої nanoQSPR моделі було здійснене використовуючи «еліпсоїдний» підхід [135].

Нарешті, був проведений аналіз подібності наночастинок оксидів в просторі значень їх активності за допомогою матриці подібності. Відстань між оксидами  $i$  та  $j$  оцінювали за Евклідовою відстанню:

$$D_{ij} = \left[ (A_1(i) - A_1(j))^2 + (A_2(i) - A_2(j))^2 \right]^{1/2},$$

де  $A_1(i)$  – цитотоксичність до клітин HaCat, а  $A_2(j)$  – цитотоксичність до *E. Coli*.

На основі матриці подібності був проведений кластерний аналіз, використовуючи алгоритм  $k$ -найближчих сусідів ( $kNN$ ).

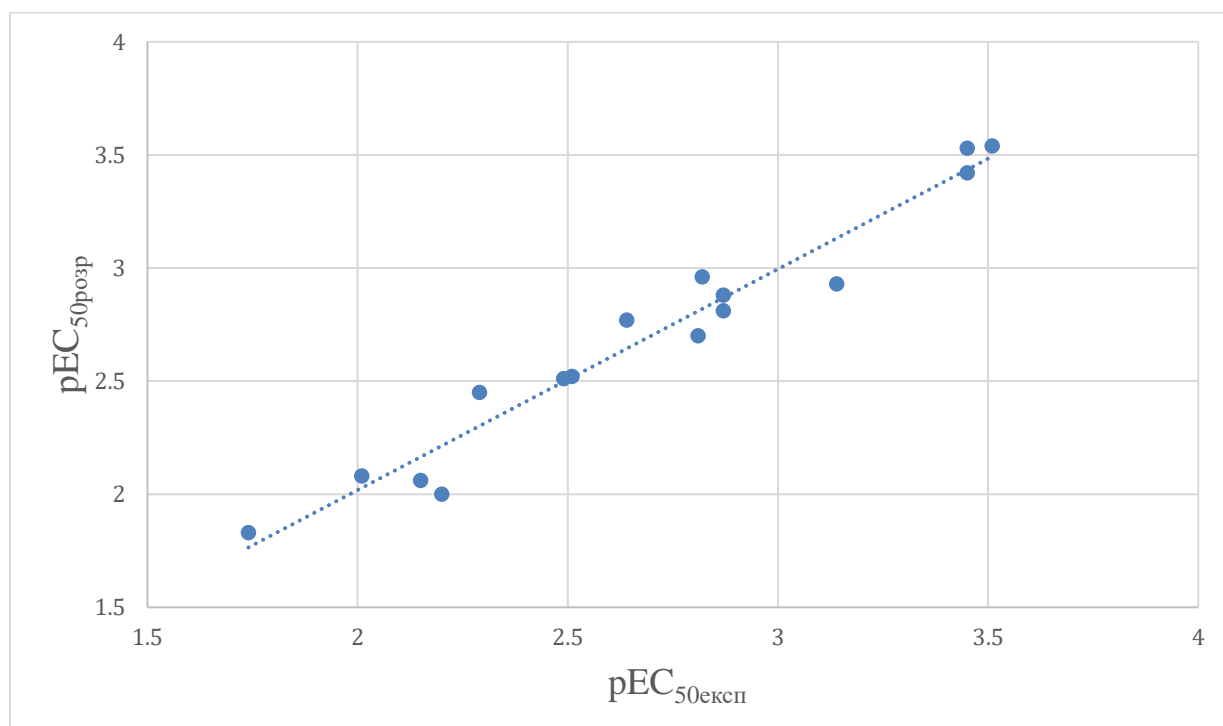


Рисунок 3.2. Експериментальні та розраховані значення цитотоксичності (pEC<sub>50</sub>) до *E. Coli*

NanoQSPR модель для прогнозу цитотоксичності до *E. Coli* характеризується наступними статистичними показниками:  $R^2 = 0.93$ ,  $Q^2 = 0.90$ ; прогностичну здатність моделі можливо оцінити за допомогою  $R^2_{\text{test}} = 0.97$  та за допомогою порівняння експериментальних та розрахованих

значень (табл. 3.1, рис. 3.2). Отримані статистичні характеристики відображають високу якість, стабільність та надійність моделювання. Модель для *E. Coli* не мали жодних викидів за результатами аналізу області застосування (рис. 3.3). Аналіз відносних внесків дескрипторів при моделюванні наведено у табл. 3.6.

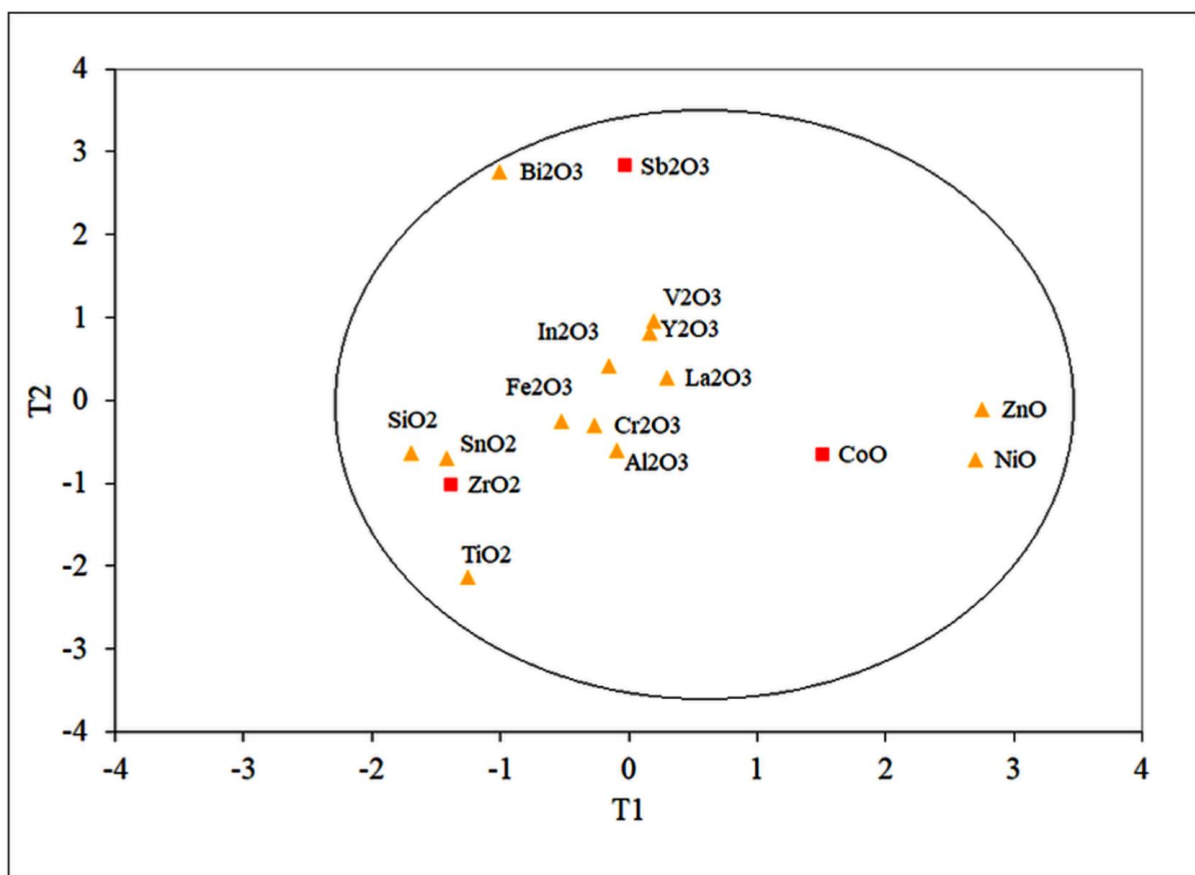


Рисунок 3.3. Область застосовності nanoQSPR моделі цитотоксичності ( $pEC_{50}$ ) до *E. Coli*

Для побудови моделі для *E. Coli* були застосовані наступні дескриптори (табл. 3.6): заряд йона металу (Ch), симплексний дескриптор диференційований за зарядом йону металу (C(Ch)/A,D), кількість атомів кисню у формулі брутто (nO) зважену за іонізаційним потенціалом (Ip), ковалентний індекс (CI) зважений за зарядом йона металу (Ch), параметр відношення поверхневих молекул до молекул в об'ємі (SV) зважений за йонністю парних взаємодій атомів (IB), молекулярна маса зважена за



розміром наночастинки, квадрат товщини міжфазного шару ( $h^2$ ), відштовхування Ван дер Ваальса ( $W_{rep}$ ) зважене за розміром наночастинки, та радіус Вігнера-Зайца ( $R_{wz}$ ) зважений за розміром наночастинки.

Таблиця 3.6

**Відносні внески дескрипторів, застосованих у побудові nanoQSPR моделі цитотоксичності (pEC<sub>50</sub>) до *E. Coli***

	Ch	C(Ch) /A,D	nO·Ip	CI·Ch ( $\times 10^{-2}$ )	SV·IB ( $\times 10^3$ )	HP· MA ( $\times 10^{-3}$ )	$h^2$	HP· $W_{rep}$ ( $\times 10^{-5}$ )	$R_{wz}$ · HP ( $\times 10^3$ )
<b>Відн. внесок (%)</b>	<b>19</b>	<b>18</b>	<b>32</b>	<b>18</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>1</b>
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	3	0	17.97	4.16	9.61	1.19	0.88	19.97	3.05
Bi <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	3	0	21.87	12.61	4.13	18.81	1.46	17.68	2.39
CoO	2	1	7.87	4.95	1.32	5.9	1.57	2.28	0.83
Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	3	0	20.31	5.04	7.06	3.12	1.1	0.14	2.43
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	3	0	23.7	6.48	11.84	1.79	0.71	0.68	4.7
In <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	3	0	17.37	7.6	14.34	3.44	0.68	12.91	5.87
La <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	3	0	16.86	3.75	15.13	6.39	0.91	1.27	4.55
NiO	2	1	7.64	5.03	4.03	1.76	0.68	0.73	2.39
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	3	0	25.92	9.58	19.11	2.43	0.51	34.05	11.2 9
SiO <sub>2</sub>	4	0	16.3	5.78	1.05	4.2	2.09	113.6	0.82
SnO <sub>2</sub>	4	0	14.68	10.6	10.17	1.78	0.42	13.84	7.95
TiO <sub>2</sub>	4	0	13.64	5.74	4.58	2.21	0.91	1.27	2.65
V <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	3	0	20.22	5.1	30.59	0.77	0.42	0.39	10.0 9
Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	3	0	19.59	4.11	17.06	3.38	0.8	4.45	5.26
ZnO	2	1	9.39	4.03	2.35	4.64	1.24	14.32	1.27
ZrO <sub>2</sub>	4	0	13.68	5.09	5.02	4.29	0.93	5.27	2.55

Отже, сумарний відносний внесок залежних від розміру нанодескрипторів є суттєвим і складає приблизно 40%. Проте найбільший відносний внесок мають дескриптори що пов'язані із зарядом (приблизно 50%), що можна пояснити виникненням цитотоксичних ефектів через вивільнення йонів металів та взаємодією останніх з клітинами.

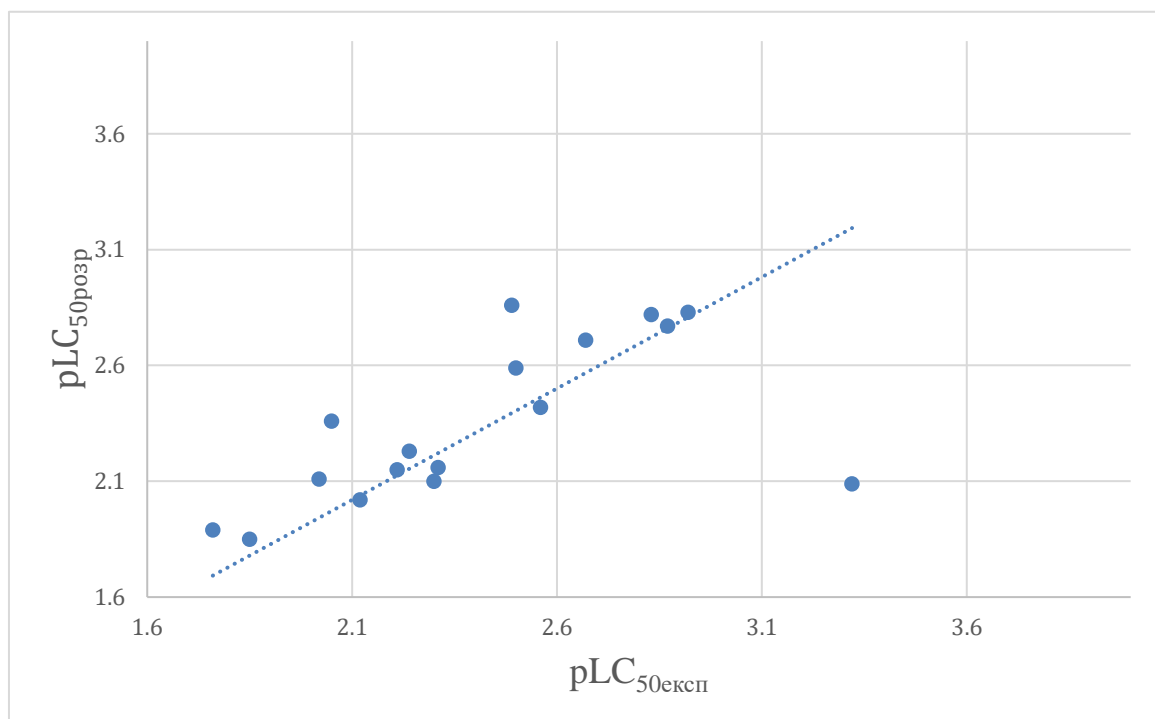


Рис. 3.4. Експериментальні та розраховані значення цитотоксичності (pLC<sub>50</sub>) до NaCaT

Було також побудовано nanoQSPR модель для прогнозу цитотоксичності до NaCaT ( $R^2 = 0.83$ ,  $Q^2 = 0.71$ ,  $R^2_{\text{test}} = 0.91$ ). Порівняння експериментальних та розрахованих значень наведено у рис. 3.4 та табл. 3.2. Був ідентифікований один викид з області застосовності побудованої моделі (рис. 3.5). Аналіз відносних внесків дескрипторів при побудові моделі наведено у табл. 3.7.

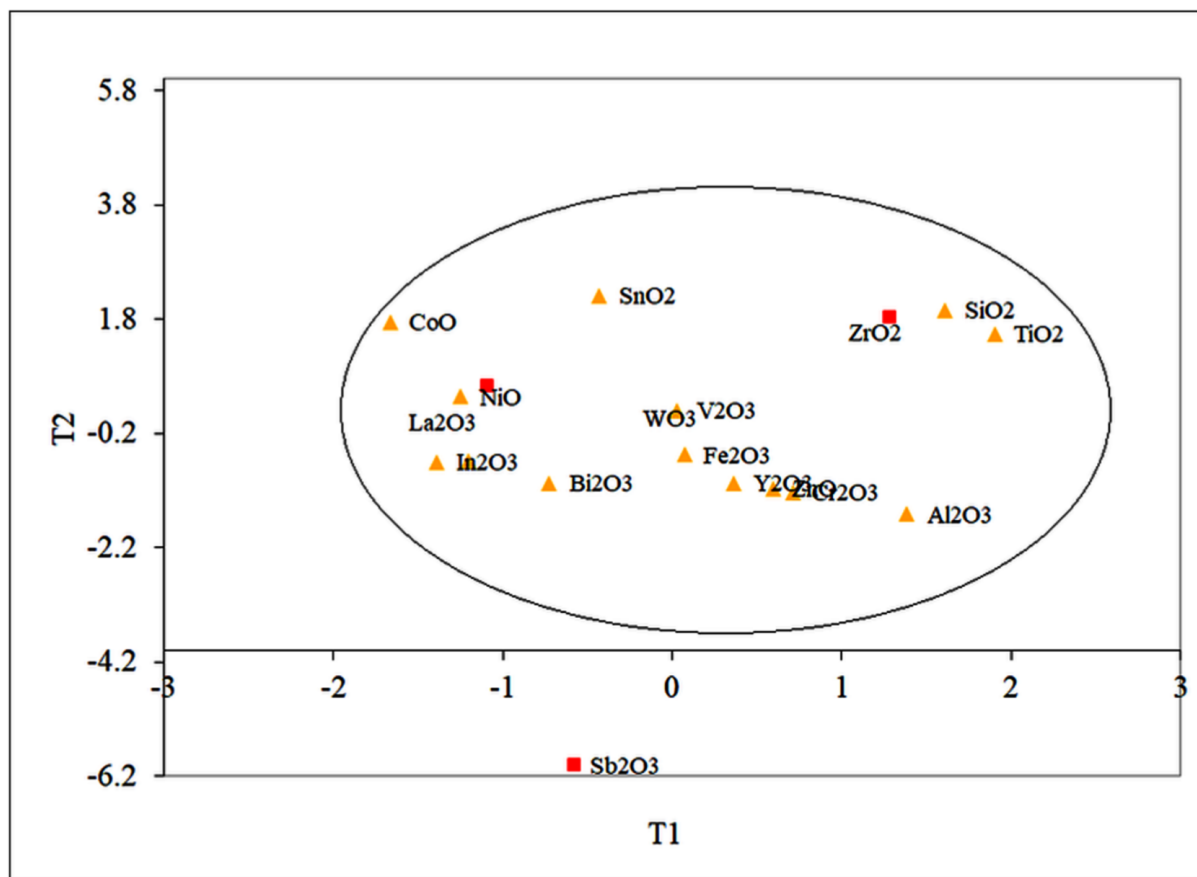


Рисунок 3.5. Область застосовності QSPR моделі цитотоксичності ( $pLC_{50}$ ) до NaCaT

У моделі для NaCaT були застосовані наступні параметри (табл. 3.7): симплексний дескриптор диференційований за зарядом атома ( $C(Z)/C$ ), заряд атома ( $Z$ ) зважений за йонністю парних взаємодій атомів ( $IB$ ), заряд йона металу ( $Ch$ ) зважений за йонністю парних взаємодій атомів ( $IB$ ), квадрат іонізаційного потенціалу ( $Ip^2$ ), симплексний дескриптор диференційований за зарядом йону металу ( $C(Ch)/A,A,F$ ), кількість атомів кисню у формулі брутто ( $nO$ ) зважена за товщиною міжфазного шару ( $h$ ), густина ( $\rho$ ) зважена за йонністю парних взаємодій атомів ( $IB$ ), радіус Ван дер Ваальса ( $R_{wdw}$ ) зважений за йонністю парних взаємодій атомів ( $IB$ ), симплексного дескриптора йонності парних взаємодій ( $C(IB)/A,A,A$ ).

Таблиця 3.7

**Відносні внески дескрипторів, застосованих у побудові nanoQSPR  
моделі цитотоксичності (pLC<sub>50</sub>) до HaCaT**

	<b>C(Z) /C</b>	<b>Z·IB</b>	<b>Ch·I B</b>	<b>Ip·Ip</b>	<b>C(Ch )/A,A ,F</b>	<b>nO· h</b>	<b>ρ·IB</b>	<b>R<sub>wdw</sub> ·IB</b>	<b>C(IB)/ A,A,A</b>
<b>Відн. внесок (%)</b>	<b>19</b>	<b>18</b>	<b>14</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>6</b>
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0	7.37	1.7	35.83	0	2.82	2.25	1.28	1
Bi <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0	32.86	1.19	53.13	0	3.63	3.52	1.03	1
CoO	0	12.31	0.91	61.94	0	1.25	1.37	0.26	0
Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0	13.13	1.64	45.77	0	3.15	2.85	0.93	1
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0	12.4	1.43	62.41	0	2.52	2.5	0.9	1
In <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2	24.4	1.49	33.48	0	2.46	3.57	1.09	1
La <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2	42.5	2.24	31.53	0	2.85	4.85	2.05	1
NiO	0	12.4	0.89	58.29	0	0.82	1.65	0.27	0
Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2	19.54	1.15	74.67	0	2.13	1.99	0.64	1
SiO <sub>2</sub>	0	6.26	1.79	66.44	1	2.88	0.59	0.89	0
SnO <sub>2</sub>	1	21.08	1.69	53.93	1	1.3	1.48	0.7	0
TiO <sub>2</sub>	0	13.08	2.38	46.49	1	1.9	1.07	1.16	0
V <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0	12.86	1.68	45.43	0	1.95	2.72	0.89	1
WO <sub>3</sub>	0	18.72	1.52	63.68	0	2.73	0.91	0.48	1
Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0	27.62	2.12	42.61	0	2.67	3.43	1.71	1
ZnO	0	16.53	1.10	88.19	0	1.11	1.57	0.32	0
ZrO <sub>2</sub>	0	26.86	2.69	46.72	1	1.92	1.91	0.95	0

Для цієї моделі значні відносні внески належать індивідуальним дескрипторам кодованим природою елемента (заряд йона металу, іонізаційний потенціал та йонністю парних взаємодій атомів). Проте зважені крос-дескриптори здійснюють великий вплив (>50%) в обох моделях цитотоксичності до *Escherichia coli* та HaCat.

Оскільки дескриптори та їх вплив не є ідентичними у порівнянні двох моделей – це може свідчити про певну відмінність механізмів біологічних взаємодій клітин *Escherichia coli* та NaCat до наночастинок оксидів.

За результатами кластерного аналізу (рис. 3.6) наноксиди з огляду на досліджувану властивість формують три явні класи:  $\text{MeO}$ ,  $\text{Me}_2\text{O}_3$ ,  $\text{MeO}_2$ . Тобто одним з основних факторів, що визначає цитотоксичність наноксидів, є величина заряду йону металу (представлена під час дослідження дескрипторами).

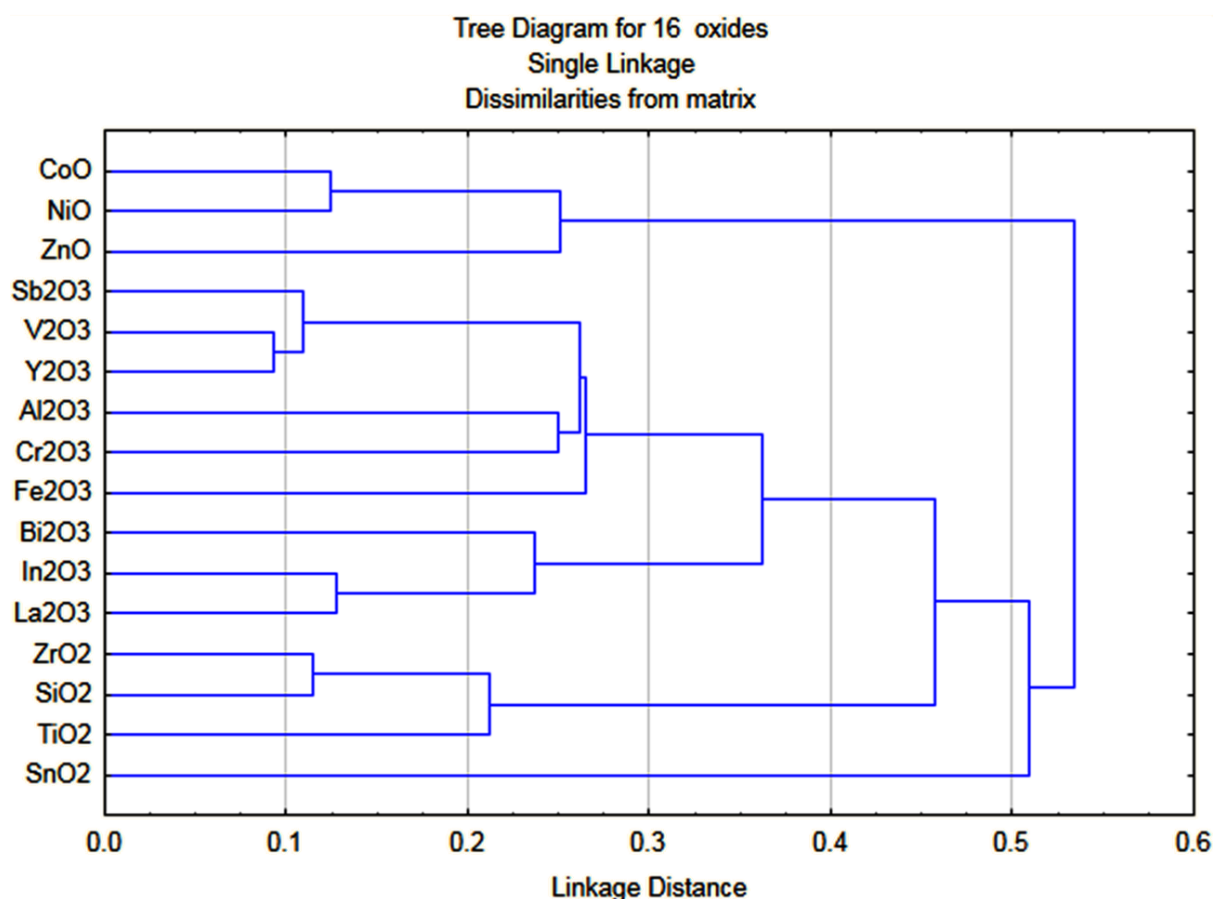


Рисунок 3.6. Кластерний аналіз досліджуваних наночастинок оксидів

### 3.4 NanoQSPR моделювання дзета-потенціалу ( $\zeta$ ) наноксидів

Метод часткових найменших квадратів (PLS) із застосуванням генетичного алгоритму та двох латентних змінних був використаний при побудові консенсусної nanoQSPR моделі для прогнозування дзета-потенціалів наноксидів з наступними статистичними показниками:  $R^2 = 0.89$ ; прогностичну здатність моделі можливо оцінити за допомогою  $R^2_{\text{test}} = 0.81$  та за допомогою порівняння експериментальних та розрахованих значень (рис. 3.7, табл. 3.3)

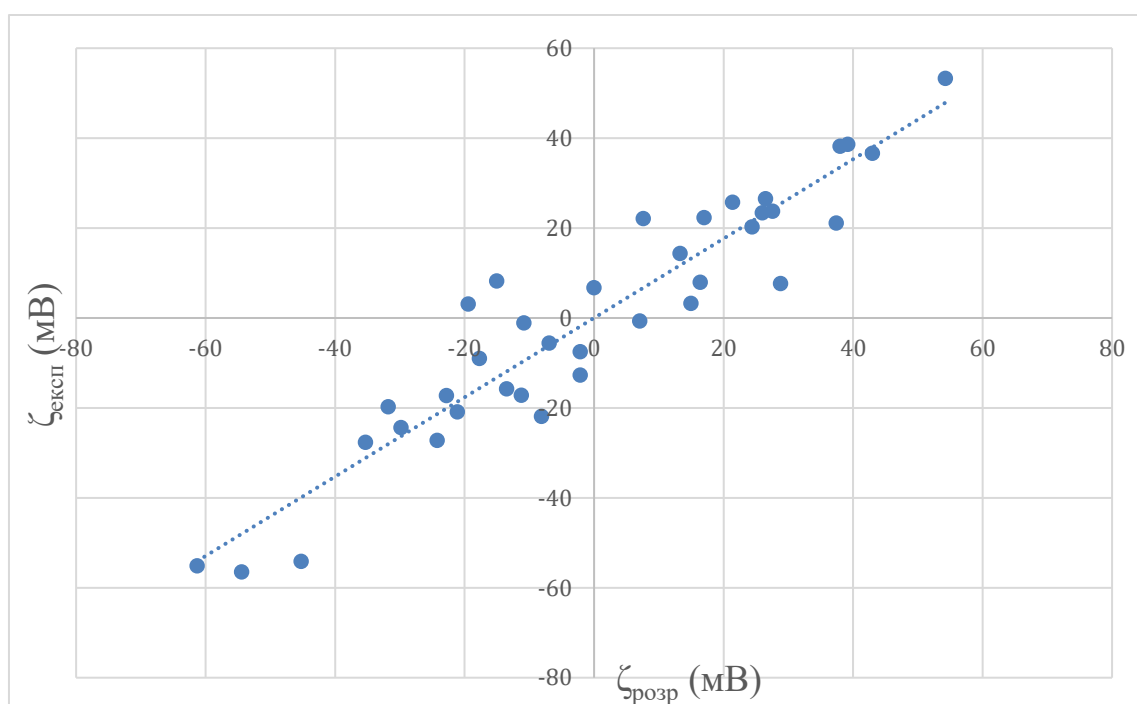


Рисунок 3.7. Експериментальні та розраховані значення дзета-потенціалу

Для досягнення надійності та стабільності моделі, під час моделювання здійснено процедуру п'ятикратної перехресної валідації – набір даних був ранжований за значеннями досліджуваної властивості та однорідно розділений між навчальними та тестовими підвбірками (рис. 3.8).

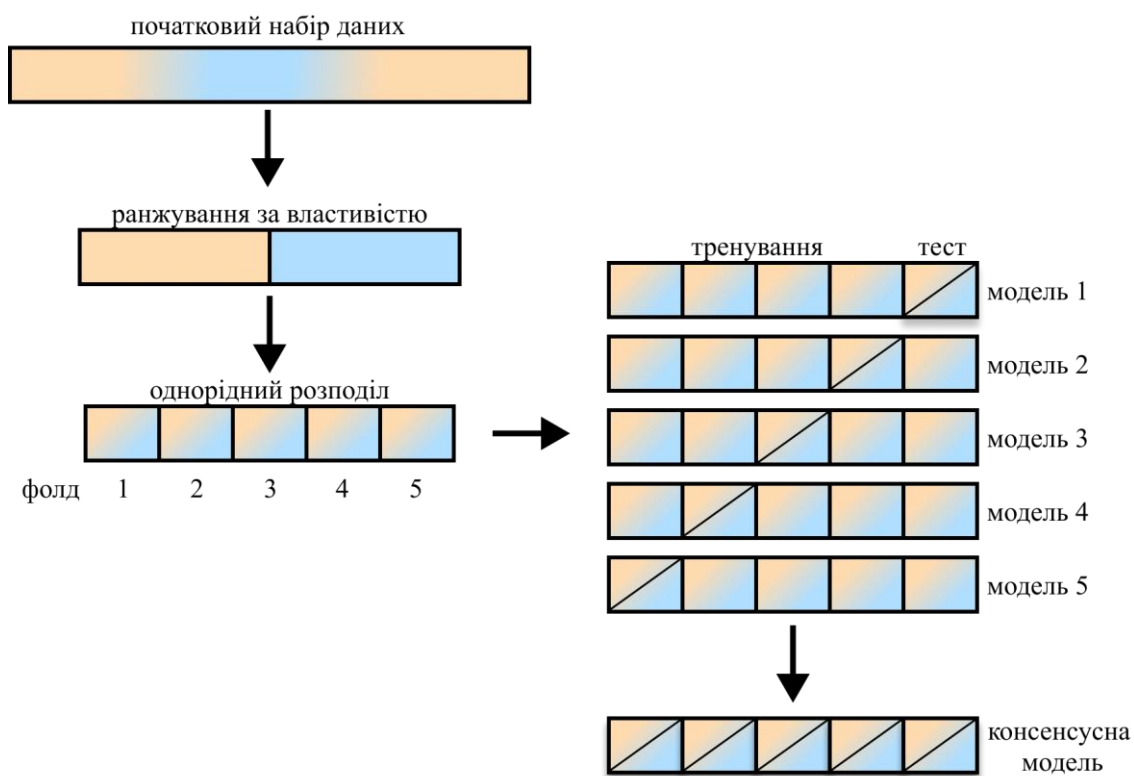


Рисунок 3.8. Процедура п'ятикратної перехресної валідації

У моделі дзета-потенціалу, використовуючи Williams Plot [136] було ідентифіковано два викиди з області застосовності:  $\text{WO}_3$  та  $\text{La}_2\text{O}_3$  (рис. 3.9).

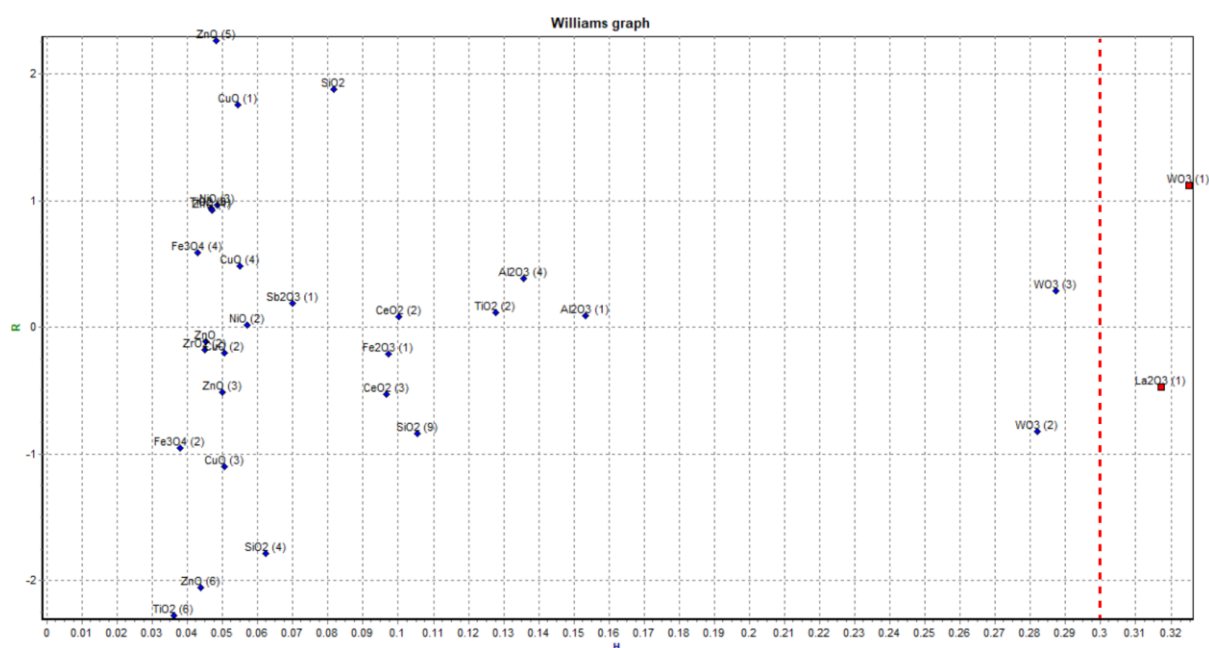


Рисунок 3.9. Область застосовності QSPR моделі дзета-потенціалу

Не обмежуючись валідацією, оцінка прогностичної здатності проводилась зовнішнім тестуванням із застосуванням наночастинок оксидів, які не долучались до тренування моделі (табл. 3.4). Статистичні характеристики ( $R^2_{\text{ext.test}} = 0.83$ ) вказують на здатність до адекватного прогнозу дзета-потенціалу та підтверджують коректність проведеної перехресної валідації. Порівняння передбачених та експериментальних значень досліджуваної властивості наведено у табл. 3.4 та на рис. 3.10.

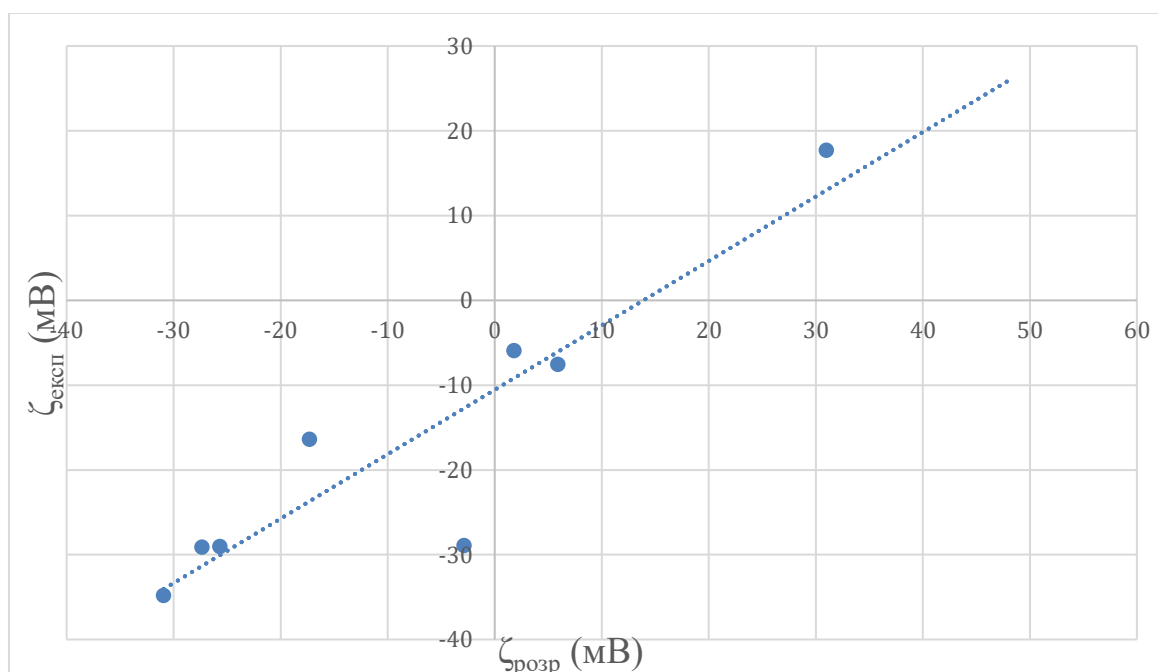


Рисунок 3.10. Експериментальні та розраховані значення дзета-потенціалу для зовнішнього тестування

Прогнозування наночастинок оксидів вибірки для зовнішнього тестування здійснено відносно меж області застосування побудованої моделі (рис 3.11).



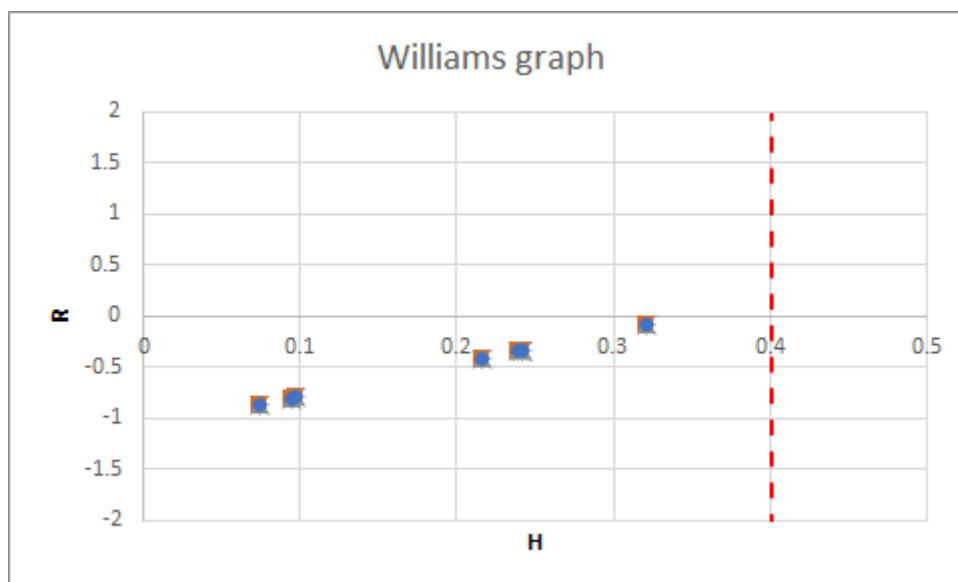


Рисунок 3.11. Наночастинки для зовнішнього тестування у області застосовності QSPR моделі дзета-потенціалу

У моделі для дзета-потенціалу було застосовано 108 дескрипторів, що включали в себе симплексні, індивідуальні та зважені крос-дескриптори (з брутто-формули та «рідкої краплі»). Відзначено, що група дескрипторів, відносний внесок котрих складає понад 1%, має сумарний груповий внесок  $\sim 76\%$  та нараховує 30 параметрів. З огляду на це, дана група дескрипторів була використана для спрощення процедури інтерпретації відносних внесків (табл. 3.8 та табл. 3.9).

Таблиця 3.8

**Максимальні відносні внески симплексних дескрипторів у nanoQSPR моделі дзета-потенціалу ( $\zeta$ )**

<b>Дескриптор</b>	<b>Внесок (%)</b>
симплекси J,P, які диференційовані за номером групи періодичної системи (максимальне значення головного квантового числа: від 1 до 18)	5.09
симплекси A,C,C,C, диференційовані за електронною поляризованістю	4.83
симплекси D, диференційовані за ступенем окиснення	4.54
симплекси B, диференційовані за Ван дер Ваальсовими взаємодіями (притягання)	4.38
симплекси C,C,C,C, диференційовані за Ван дер Ваальсовими взаємодіями (притягання)	3.49
симплекси C,P,P, які диференційовані за номером групи періодичної системи	3.18
симплекси A, диференційовані за внеском атомів у йонність парних взаємодій	3.12
симплекси C, диференційовані за Ван дер Ваальсовими взаємодіями (відштовхування)	2.82
симплекси K,P, диференційовані за номером групи періодичної системи	2.05
симплекси B,D, диференційовані за Ван дер Ваальсовими взаємодіями (відштовхування)	1.78
симплекси O,O,P, диференційовані за номером групи періодичної системи	1.77
симплекси A, диференційовані за електронною	1.36

поляризованістю

симплекси H, диференційовані за номером групи періодичної системи	1.3
симплекси B, диференційовані за зарядами ядер атомів	1.27
симплекси C, диференційовані за зарядами ядер атомів	1.23
симплекси D, диференційовані за Ван дер Ваальсовими взаємодіями (відштовхування)	1.03
симплекси E, диференційовані за ступенем окиснення	1.02
симплекси A,C, диференційовані за електронною поляризованістю	1.02
<b>Сумарний внесок симплексних дескрипторів</b>	<b>45.28</b>

Таблиця 3.9

**Максимальні відносні внески зважених та індивідуальних дескрипторів у nanoQSPR моделі дзета-потенціалу ( $\zeta$ )**

<b>Дескриптор</b>	<b>Внесок (%)</b>
(йонний радіус за Бокієм) <sup>2</sup>	8.97
потенціал іонізації металу	3.77
(йонний радіус за Бокієм)·(радіус Вігнера-Зейца)	3.12
(потенціал іонізації металу)·(атомний радіус)	2.09

густина	2.07
(електронегативність металу) <sup>2</sup>	1.91
(F-поверхня молекул)·(атомний радіус металу)	1.88
(густина)·(йонний радіус за Бокієм)	1.84
(атомний радіус металу)·(z – заряд йону металу)	1.41
(ковалентний індекс йону металу)·(F-поверхня молекул)	1.35
(номінальний розмір)·(F-поверхня молекул)	1.18
(електронегативність металу)·(потенціал іонізації металу)	1.1
<b>Сумарний внесок дескрипторів</b>	<b>30.69</b>

Отже, у рамках консенсусної моделі дзета-потенціалу, внески дескрипторів, що кодовані природою структури склали ~45%, водночас параметри, які характеризують атом катіону та сполуку з огляду на її нанорозмір мають вплив ~31%. Варто зазначити, що серед групи параметрів, які піддавались зважуванню, внесок крос-дескрипторів склав ~81% – це свідчить про значний вплив взаємодії структурних факторів.

### 3.5 NanoQSPR моделювання параметрів енергій $E_g$ наноксидів

Вибірку з 40 наночастинок оксидів (табл. 3.5) використано для моделювання проміжків енергій  $E_g$  методом PLS із застосуванням двох латентних змінних. При проведенні моделювання був виявлений та виключений один викид –  $\text{HfO}_2$ . Аналогічно до дослідження дзета-потенціалу, модель валідовано п'ятикратною перехресною перевіркою. Статистичні показники побудованої консенсусної моделі ( $R^2 = 0.83$ ,  $R^2_{\text{test}} =$

0.73) свідчать про здатність до задовільного прогнозу досліджуваної властивості. Повний ряд наноксидів розташований в межах області застосовності отриманої nanoQSPR моделі. Порівняння експериментальних та прогнозованих значень наведено у табл. 3.5 та рис. 3.12.

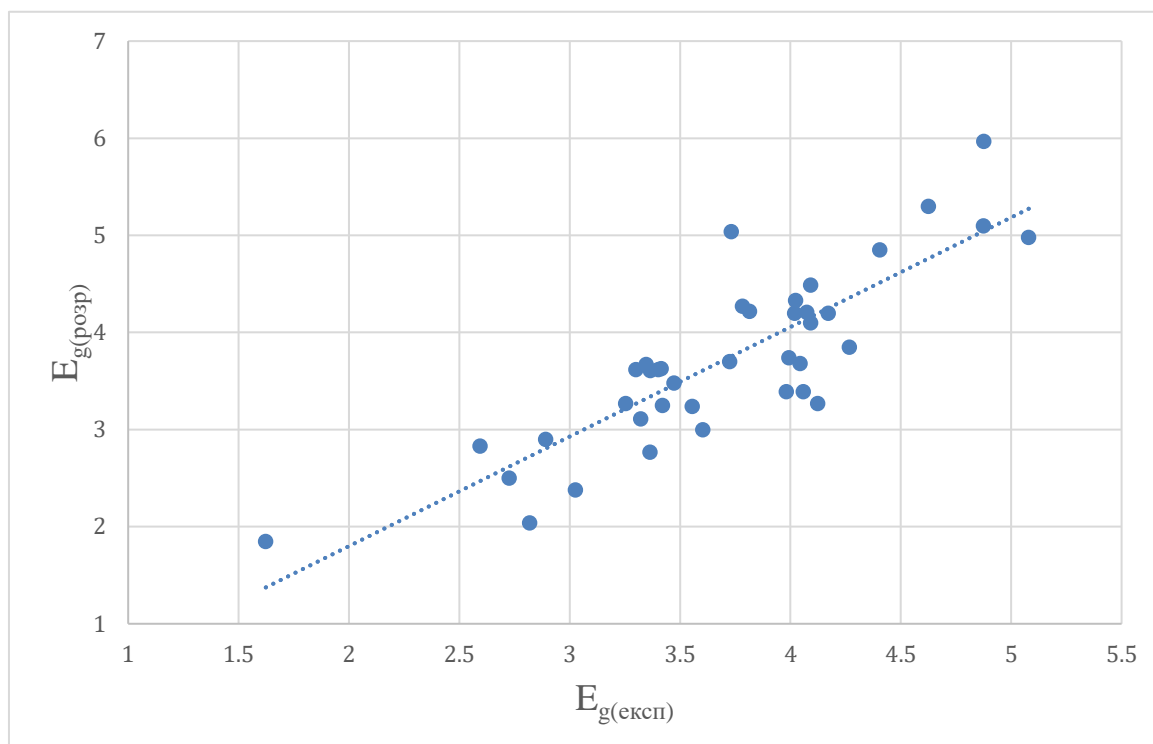


Рисунок 3.12. Експериментальні та розраховані значення енергії  $E_g$

Всього дескрипторна система консенсусної моделі нараховувала 78 дескрипторів симплексного представлення будови та розмірних параметрів, з них 64 симплексних були об'єднані у групи для простоти інтерпретації відносних внесків (табл. 3.10 та табл. 3.11).

Таблиця 3.10

**Відносні внески симплексних дескрипторів, застосованих у побудові  
nanoQSPR моделі енергій  $E_g$**

<b>Дескриптор</b>	<b>Внесок (%)</b>
8 симплексів, диференційованих за Ван дер Ваальсовими взаємодіями (притягання)	23.1
9 симплексів, диференційованих за електронегативністю	15.9
9 симплексів, диференційованих за номером групи періодичної системи	5.8
12 симплексів диференційованих за внеском атомів у йонність парних взаємодій	19.5
5 симплексів, диференційованих за йонним радіусом за Бокієм	3.7
1 симплекс, диференційований за потенціалом Леннард-Джонса	0.2
7 симплексів, диференційованих за Ван дер Ваальсовими взаємодіями (відштовхування)	10.3
7 симплексів, диференційованих за електронною конфігурацією	9.6
3 симплекси, диференційованих за ступенем окиснення	1.1
3 симплекси, диференційованих за зарядом ядер атомів	2.1
<b>Сумарний внесок симплексних дескрипторів</b>	<b>91.3</b>



Рисунок 3.13. Діаграма впливу груп параметрів консенсусної моделі енергій  $E_g$

Таблиця 3.11

**Відносні внески розмірних дескрипторів, застосованих у побудові nanoQSPR моделі енергій  $E_g$**

Дескриптор	Внесок (%)
ковалентний індекс (CI)	1.1
поляризаційна сила катіону (CPP)	0.2
F-поверхня молекул, зважена за CI	0.9
йонний радіус за Бокієм	1.1
густина	0.2
кількість молекул у нанокластері, зважена за CI	1.2

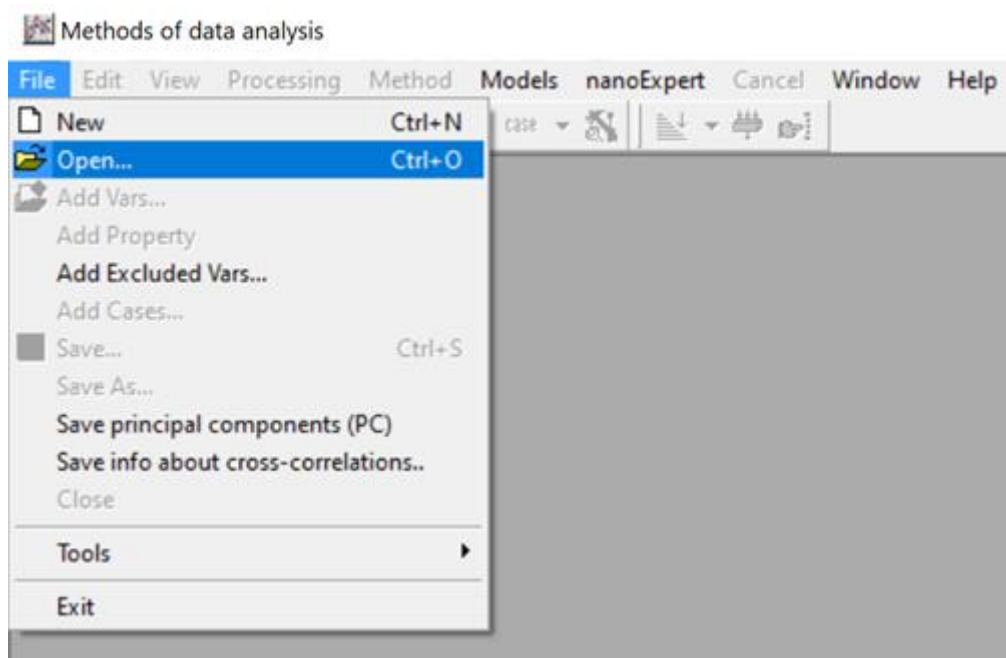
кількість молекул у нанокластері, зважена за CPP	1.1
розмір наночастинки, зважений за CI	1.2
розмір, зважений за CPP	0.3
розмір, зважений за електронегативністю	0.6
розмір, зважений за йонним радіусом за Бокієм	0.4
розмір, зважений за молекулярною масою	0.1
розмір, зважений за зарядом	0.3
<hr/>	
<b>Сумарний внесок розмірних дескрипторів</b>	<b>8.7</b>

### 3.6 Експертна система «*nanoExpert*»

Експертна система – це програмне забезпечення, яке здатне виконати функції фахівця або експерта при проведенні вузько направлених фахових робіт. Розвиток методів машинного навчання, які дозволяють натренувати алгоритми на розв'язання різноманітних проблемних задач призвели до значного поширення використання таких систем.

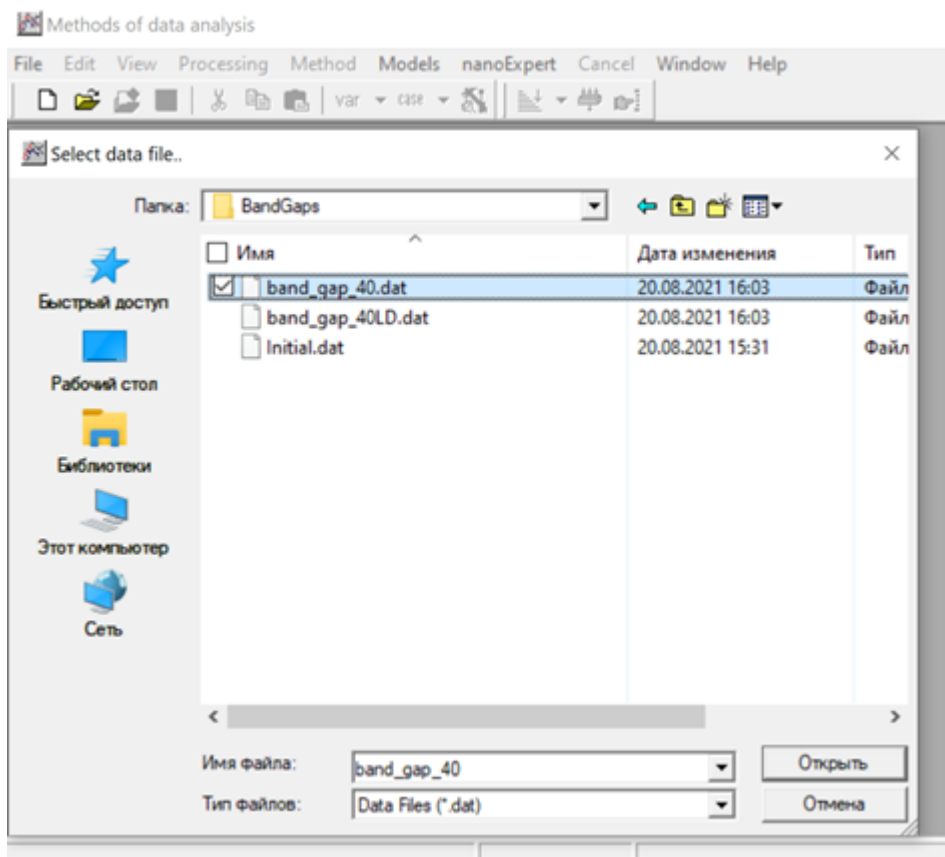
NanoQSPR моделі (цитотоксичності, дзета-потенціалу та енергій  $E_g$ ), які були побудовані під час виконання даної дисертаційної роботи, були об'єднані в експертну систему «*nanoExpert*», яка була інтегрована до інтерфейсу користувача програми “MDA” (Methods of data analysis) з комплексу комп'ютерних програм TheorChem.Disk. Експертна система сумісна з ОС Windows та ОС Linux, розрахована на широку аудиторію і має дружній до користувача інтерфейс.





*Вікно програми MDA*

Спочатку за допомогою діалогового вікна завантажуються розраховані дескриптори наночастинок для розрахунку значення досліджуваної властивості:



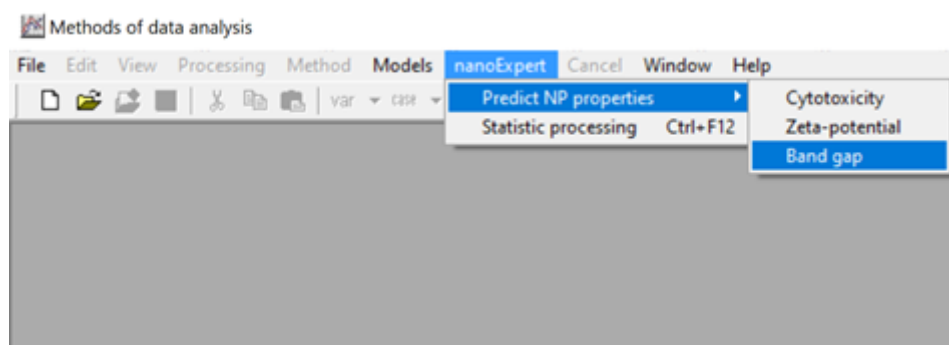
*Вікно вибору файлу дескрипторів досліджуваних сполук*

Файл з дескрипторами готується попередньо. Нижче представлений приклад вмісту такого файлу.

Var No	Var Name	1	2	3	4	5	6	7
		Ge2O3	Ge2O3	HfO2	In2O3	La2O3	MgO	MnO
1	property	4.85	5.1	6.07	3.85	4.98	4.27	3.27
2	nominal size	65	2.5	17	17	30	7	30.2
3	molecular mass	187.444	187.444	210.5	277.6	325.8	40	158
4	mass density	6.44	6.44	9.68	7.18	6.51	3.58	4.5
5	Wigner-Seitz radius	1.9086	1.9086	1.7318	2.098	2.2865	1.3871	2.03
6	n	39502.34	2.2475	945.8851	532.0104	2258.718	128.5244	328
7	F	0.1174	3.0537	0.4075	0.4937	0.3049	0.7926	0.2E
8	sv	0.1331	-1.4869	0.6877	0.9749	0.4386	3.8221	0.3E
9	electronegativity Met	1.81	1.81	1.3	1.78	1.1	1.31	1.5E
10	atom radius	0.141	0.141	0.16	0.166	0.186	0.16	0.12
11	ion radius Bokij	0.062	0.062	0.082	0.092	0.104	0.074	0.07
12	ci	0.4619301	0.4619301	0.2704	0.5259544	0.22506	0.274576	0.3E
13	ci-2	0.2031182	0.2031182	0.13858	0.2914928	0.12584	0.1269914	0.1E
14	z	3	3	4	3	3	2	3
15	cpp	63.82979	63.82979	100	54.21687	48.3871	25	71.4
16	cpp-2	145.1613	145.1613	195.1219	97.82609	86.53846	54.05405	128
17	nominal size*nominal size	4225	6.25	289	289	900	49	912
18	nominal size*molecular mass	12183.86	468.61	3578.5	4719.2	9774	280	477
19	nominal size*mass density	418.6	16.1	164.56	122.06	195.3	25.06	135
20	nominal size*Wigner-Seitz radius	124.0564	4.771399	29.44094	35.66628	68.59438	9.70959	61.3
21	nominal size*n	2567652	5.618789	16080.05	9044.177	67761.55	899.6707	991
22	nominal size*F	7.634239	7.634239	6.92728	8.392066	9.145916	5.548337	8.12
23	nominal size*sv	8.650204	-3.717318	11.69136	16.57368	13.15701	26.7544	11.1
24	nominal size*electronegativity	117.65	4.525	22.1	30.26	33	9.17	46.8
25	nominal size*atom radius	9.165	0.3525	2.72	2.822	5.58	1.12	3.8E
26	nominal size*ion radius Bokij	4.03	0.155	1.304	1.564	3.12	0.518	2.11

*Форма запису інформації щодо структурних дескрипторів для сполук, що досліджуються.*

Після завантаження файлу дескрипторів, досліджувана властивість обирається для моделювання за допомогою діалогового вікна експертної системи «nanoExpert».



*Меню «nanoExpert» для вибору властивості для моделювання*

Надалі у спливаючому вікні програми з'являються результати прогнозу. Слід відзначити, що програма надає можливість визначення коректності прогнозу шляхом перевірки області застосовності (DA) моделей,

а також зробити прогноз у рамках консенсусної моделі з урахуванням області застосовності. В програмі можна отримати інформацію щодо регресійних коефіцієнтів у випадку побудови консенсусної моделі, а також діаграми щодо відносного впливу структурних факторів на прояв певної властивості.

Нижче представлено, в якості прикладу, результати прогнозу енергій  $E_g$  для деяких наноксидів, використовуючи п'ять моделей (фолдів) і консенсусну модель з урахуванням області застосовності моделей.

Predictions	nano-expert-E-fold1	nano-expert-E-fold2	nano-expert-E-fold3	nano-expert-E-fold4	nano-expert-E-fold5	Valid models count	Consensus	Consensus in DA
Ga2O3	4.7190	4.4054	4.6222	4.5975	4.4689	5	4.5626	4.5626
Ga2O3	4.7838	4.6843	4.8065	4.8749	4.8721	5	4.8043	4.8043
HfO2	3.9163	4.0539	4.0832	3.9582	3.8640	5	3.9751	3.9751
In2O3	4.2038	4.5988	4.3424	4.5554	4.7447	5	4.4890	4.4890
La2O3	5.0160	5.1559	4.9088	5.0482	5.0932	5	5.0444	5.0444
MgO	3.8389	3.9105	4.0096	4.0235	3.7827	5	3.9130	3.9130
Mn2O3	3.7497	3.7168	3.4706	4.1242	3.5467	5	3.7216	3.7216
NiO	3.3507	3.4523	3.3366	3.4016	3.3476	5	3.3778	3.3778
NiO	3.3507	3.4344	3.3133	3.3972	3.3398	5	3.3671	3.3671
NiO	3.3507	3.4250	3.3011	3.3936	3.3335	5	3.3608	3.3608
NiO	3.3504	3.4020	3.2729	3.3751	3.3012	5	3.3403	3.3403

*Вікно з результатами прогнозу енергій  $E_g$*

Як видно, в цьому випадку всі досліджувані сполуки входять до області застосовності всіх моделей.

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.

## ВИСНОВКИ

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 нанооксидів.

1. Внаслідок аналізу різноманітних інформаційних джерел сформовано комбіновану базу даних нанооксидів (КБДН), що складається з 188 наночастинок та містить інформацію відносно таких властивостей, як: брутто-формула нанооксиду, розмірні характеристики (номінальний розмір та гідродинамічний радіус), та значення активностей/властивостей, що моделювалися. При використанні підходів «курації» даних проведено попередню обробку даних.
2. Завдяки використанню симплексного підходу, для 1D моделей нанооксидів та методу машинного навчання PLS побудовано адекватні nanoQSAR/QSPR моделі для таких властивостей як: цитотоксичність до клітин *Escherichia coli* ( $pEC_{50}$ ) та клітин HaCaT ( $pLC_{50}$ ), дзета-потенціал (електрокінетичний потенціал межі подвійного електричного шару,  $\zeta$ ), енергії заборонених зон (ширини проміжків значень енергії в яких не існує делокалізованих одноелектронних станів,  $E_g$ ). Прогнозуюча здатність цих моделей оцінена на рівні 73-93%.
3. Внаслідок структурної інтерпретації побудованих моделей виявлено, що для моделювання цитотоксичності до клітин *Escherichia coli* найбільш впливовими є параметри: кількість атомів кисню у формулі брутто (nO) зважена за іонізаційним потенціалом (Ip), заряд йона металу (Ch), симплексний дескриптор диференційований за

зарядом йону металу (C(Ch)/A,D); до NaCaT – симплексний дескриптор диференційований за зарядом атома (C(Z)/C), заряд атома (Z) зважений за йонністю парних взаємодій атомів (IB), заряд йона металу (Ch) зважений за йонністю парних взаємодій атомів (IB); для моделі дзета-потенціалу – йонний радіус за Бокієм, симплексний дескриптор диференційований за номером групи періодичної системи, симплексний дескриптор диференційований за електронною поляризованістю; для енергії  $E_g$  – симплексні дескриптори диференційовані за Ван дер Ваальсовими взаємодіями (притягання), симплексні дескриптори диференційовані за електронегативністю, симплексні дескриптори диференційовані за внеском атомів у йонність парних взаємодій (IB).

4. Виявлено, що важливими параметрами для моделювання властивостей наноксидів є крос-дескриптори, які дозволяють оцінити ефект від взаємодії різноманітних структурних факторів (синергізму або антагонізму) на досліджувану властивість. Середній внесок крос-дескрипторів в розрахункові значення властивостей, що вивчаються, склав ~46%.
5. Аналіз впливу фізико-хімічних чинників на властивості, які вивчаються, виявив, що найбільший вплив мають електростатичні взаємодії. Вагомий внесок мають також Ван дер Ваальсові взаємодії разом з іншими характеристиками оксидів, які визначають їхню природу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Barkalina N., Charalambous C., Jones C., Coward K. Nanotechnology in reproductive medicine: Emerging applications of nanomaterials. *Nanotechnology in reproductive medicine: Emerging applications of nanomaterials. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2014. Vol. 10, № 5. P. 921-938.
2. Valavanidis A., Vlachogianni T. Engineered Nanomaterials for Pharmaceutical and Biomedical Products New Trends, Benefits and Opportunities. *Pharmaceutical bioprocessing*. 2016. Vol. 4, № 1. P. 13-24.
3. Huang Y.W., Cambre M., Lee H.J. The Toxicity of Nanoparticles Depends on Multiple Molecular and Physicochemical Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18, № 12. P. 2702.
4. Sukhanova A., Poly S., Bozrova S., Lambert É., Ewald M., Karaulov A., Molinari M., Nabiev I. Nanoparticles With a Specific Size and Surface Charge Promote Disruption of the Secondary Structure and Amyloid-Like Fibrillation of Human Insulin Under Physiological Conditions. *Frontiers in Chemistry*. 2019. Vol. 7. P. 480
5. Długosz O., Szostak K., Staroń A., Pulit-Prociak J., Banach M. Methods for Reducing the Toxicity of Metal and Metal Oxide NPs as Biomedicine. *Materials*. 2020. Vol. 13, № 2. P. 279.
6. Laurent S., Forge D., Port M., Roch A., Robic C., Vander Elst L., and Muller R.N. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. *Chemical Reviews*. 2010. Vol. 110, № 4. P. 2574-2574
7. Dreaden E.C, Alkilany A.M., Huang X., Murphy C.J., El-Sayed M.A. The golden age: gold nanoparticles for biomedicine. *Chem. Soc. Rev.* 2012. Vol. 41. P. 2740-2779.

8. Ibrahim K. S. Carbon nanotubes-properties and applications: a review. *Carbon Letters*. 2013. Vol. 14, № 3. P. 131–144.
9. Saeed K., Khan I. Preparation and properties of single-walled carbon nanotubes/poly(butylene terephthalate) nanocomposites. *Iran Polym J*. 2014. Vol. 23. P. 53–58.
10. Mabena L.F., Sinha Ray S., Mhlanga S.D. et al. Nitrogen-doped carbon nanotubes as a metal catalyst support. *Appl Nanosci*. 2011. Vol. 1. P. 67–77.
11. Ngoy J.M., Wagner N., Riboldi L., Bolland O. A CO<sub>2</sub> Capture Technology Using Multi-walled Carbon Nanotubes with Polyaspartamide Surfactant. *Energy Procedia*. 2014. Vol. 63. P. 2230-2248.
12. Astefanei A., Núñez O., Galceran M.T. Characterisation and determination of fullerenes: A critical review. *Analytica Chimica Acta*. 2015. Vol. 882. P. 1-21.
13. Sigmund W., Yuh J., Park H., Maneeratana V., Pyrgiotakis G., Daga A., Taylor J., Nino J.C. Processing and Structure Relationships in Electrospinning of Ceramic Fiber Systems. *Journal of the American Ceramic Society*. 2006. Vol. 89, № 2. P. 395-407.
14. Thomas S.C., Harshita, Mishra P.K., Talegaonkar S. Ceramic Nanoparticles: Fabrication Methods and Applications in Drug Delivery. *Current Pharmaceutical Design*. 2015. Vol. 21, № 42. P. 6165-6188.
15. Ali S., Khan I., Khan S.A., Sohail M., Ahmed R., Rehman A., Ansari M.S., Morsy M.A. Electrocatalytic performance of Ni@Pt core-shell nanoparticles supported on carbon nanotubes for methanol oxidation reaction. *Journal of Electroanalytical Chemistry*. 2017. Vol. 795. P. 17-25.
16. Khan I., Ali S., Mansha M., Qurashi A. Sonochemical assisted hydrothermal synthesis of pseudo-flower shaped Bismuth vanadate (BiVO<sub>4</sub>) and their solar-driven water splitting application. *Ultrason Sonochem*. 2017. Vol. 36. P. 386-392.



17. Sun S., Murray C.B., Weller D., Folks L., Moser A. Monodisperse FePt nanoparticles and ferromagnetic FePt nanocrystal superlattices. *Science*. 2000. Vol. 287, № 5460. P. 1989-1992.
18. Hisatomi T., Kubota J., Domen K. ChemInform Abstract: Recent Advances in Semiconductors for Photocatalytic and Photoelectrochemical Water Splitting. *Chemical Society reviews*. 2014. Vol. 43. P. 7520-7535.
19. Chohan M., Khan I., Ullah N., Qurashi A. Synthesis, characterization and visible-light-driven photoelectrochemical hydrogen evolution reaction of carbazole-containing conjugated polymers. *International Journal of Hydrogen Energy*. 2017. Vol. 42, № 16. P. 10952-10961.
20. Rawat M.K., Jain A., Singh S. Studies on binary lipid matrix based solid lipid nanoparticles of repaglinide: in vitro and in vivo evaluation. *J Pharm Sci*. 2011. Vol. 100, № 6. P. 2366-2378.
21. Mashaghi S., Jadidi T., Koenderink G., Mashaghi A. Lipid Nanotechnology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013. Vol. 14, № 2. P. 4242-4282.
22. Gujrati M., Malamas A., Shin T., Jin E., Sun Y., Lu Z.R. Multifunctional cationic lipid-based nanoparticles facilitate endosomal escape and reduction-triggered cytosolic siRNA release. *Mol Pharm*. 2014. Vol. 11, № 8. P. 2734-2744.
23. Rafiei Z., Zahedi-Dizaji S., Kang A. Nanostructures : Materials science : Jeonbuk National University, 2019. 144 p.
24. Oberdörster G., Maynard A., Donaldson K., Castranova V., Fitzpatrick J., Ausman K., Carter J., Karn B., Kreyling W., Lai D., Olin S., Monteiro-Riviere N., Warheit D., Yang H. ILSI Research Foundation/Risk Science Institute Nanomaterial Toxicity Screening Working Group. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Part Fibre Toxicol*. 2005. Vol 2, № 8.

25. Huo S., Jin S., Xiaowei M., Xue X., Yang K., Kumar A., Wang P., Zhang J., Hu Z., Liang X.J. Ultra-Small Gold Nanoparticles as Carriers for Nucleus-Based Gene Therapy Due to Size-Dependent Nuclear Entry. *ACS nano*. 2014. Vol. 8, № 6.
26. Soenen S., Rivera Gil P., Montenegro J. M., Parak W, De Smedt S., Braeckmans K. Cellular Toxicity of Inorganic Nanoparticles: Common Aspects and Guidelines for Improved Nanotoxicity Evaluation. *Nano Today*. 2011. Vol. 6. P. 446-465.
27. Talamini L., Violatto M.B., Cai Q., Monopoli M.P., Kantner K., Krpetić Ž., Perez-Potti A., Cookman J., Garry D., P. Silveira C., Boselli L., Pelaz B., Serchi T., Cambier S., Gutleb A.C., Feliu N., Yan Y., Salmons M., Parak W.J., Dawson K.A., Bigini P. Influence of Size and Shape on the Anatomical Distribution of Endotoxin-Free Gold Nanoparticles. *ACS Nano*. 2017. Vol. 11, № 6. P. 5519-5529.
28. Teulon J.M., Godon C., Chantalat L., Moriscot C., Cambedouzou J., Odorico M., Ravaux J., Podor R., Gerdil A., Habert A., Herlin-Boime N., Chen S.W., Pellequer J.L.. On the Operational Aspects of Measuring Nanoparticle Sizes. *Nanomaterials*. 2018. Vol. 9, № 1. P. 18.
29. Mourdikoudis S., Pallares R., Thanh N. Characterization Techniques for Nanoparticles: Comparison and Complementarity upon Studying Nanoparticle Properties. *Nanoscale*. 2018. Vol. 10, № 27.
30. Toropov A., Sizochenko N., Toropova A., Leszczynski J. Towards the Development of Global Nano-Quantitative Structure–Property Relationship Models: Zeta Potentials of Metal Oxide Nanoparticles. *Nanomaterials*. 2018. Vol. 8. P. 243.
31. Schaeublin N.M., Braydich-Stolle L.K., Schrand A.M., Miller J.M., Hutchison J., Schlager J.J., Hussain S.M. Surface charge of gold nanoparticles mediates mechanism of toxicity. *Nanoscale*. 2011. Vol. 2. P. 410-420.

32. Bhattacharjee S., de Haan L.H., Evers N.M., Jiang X., Marcelis A.T., Zuilhof H., Rietjens I.M., Alink G.M.. Role of surface charge and oxidative stress in cytotoxicity of organic monolayer-coated silicon nanoparticles towards macrophage NR8383 cells. *Part Fibre Toxicol.* 2010. Vol. 7, № 25.
33. Goodman C.M., McCusker C.D., Yilmaz T., Rotello V.M.. Toxicity of gold nanoparticles functionalized with cationic and anionic side chains. *Bioconjug Chem.* 2004. Vol. 15, № 4. P. 897-900.
34. Chen L., Fu X., Li J. Ultrasensitive surface-enhanced Raman scattering detection of trypsin based on anti-aggregation of 4-mercaptopyridine-functionalized silver nanoparticles: an optical sensing platform toward proteases. *Nanoscale.* 2013. Vol. 5, № 13. P. 5905-5911.
35. Xu R. Progress in nanoparticles characterization: Sizing and zeta potential measurement. *Particuology.* 2008. Vol. 6. P. 112-115.
36. Delgado A.V., González-Caballero F., Hunter R.J., Koopal L.K., Lyklema J.; International Union of Pure and Applied Chemistry, Physical and Biophysical Chemistry Division IUPAC Technical Report. Measurement and interpretation of electrokinetic phenomena. *J Colloid Interface Sci.* 2007. Vol. 309, № 2. P. 194-224.
37. Sanchez-Moreno P., Ortega-Vinuesa J.L., Peula-Garcia J.M., Marchal J.A., Boulaiz H.. Smart Drug-Delivery Systems for Cancer Nanotherapy. *Curr Drug Targets.* 2018. Vol. 19, № 4. P. 339-359.
38. Sung H., Choi M. Assembly of Nanoparticles: Towards Multiscale Three-Dimensional Architecturing. *KONA Powder and Particle Journal.* 2013. Vol. 30, P. 31-46.
39. Sukhanova A., Bozrova S., Sokolov P., Berestovoy M., Karaulov A., Nabiev I. Dependence of Nanoparticle Toxicity on Their Physical and Chemical Properties. *Nanoscale Res Lett.* 2018. Vol. 13, № 1. P. 44.
40. Sirelkhatim A., Mahmud S., Seeni A., Kaus N.H.M., Ann L.C., Bakhori S.K.M., Hasan H., Mohamad D. Review on Zinc Oxide Nanoparticles:

Antibacterial Activity and Toxicity Mechanism. *Nanomicro Lett.* 2015. Vol. 7, № 3. P. 219-242.

41. Penhaker M., Hudak R. Biomedical Engineering: Technical Applications in Medicine, 2012. 420 p.

42. Elsabahy M., Wooley K.L.. Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications. *Chem Soc Rev.* 2012. Vol. 41, № 7. P. 2545-2561.

43. Feng Q., Liu Y., Huang J., Chen K., Huang J., Xiao K. Uptake, distribution, clearance, and toxicity of iron oxide nanoparticles with different sizes and coatings. *Scientific Reports.* 2018. Vol. 8, №1.

44. Zhao S., Yu X., Qian Y., Chen W., Shen J. Multifunctional magnetic iron oxide nanoparticles: an advanced platform for cancer theranostics. *Theranostics.* 2020. Vol. 10, №14. P. 6278-6309.

45. Andrade R.G.D, Veloso S.R.S. Shape Anisotropic Iron Oxide-Based Magnetic Nanoparticles: Synthesis and Biomedical Applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. P. 2455.

46. Wyss P.P., Lamichhane S., Rauber M., Thomann R., Krämer K.W., Shastri V.P.. Tripod USPIOs with high aspect ratio show enhanced T2 relaxation and cytocompatibility. *Nanomedicine.* 2016. Vol. 11, № 9. P. 1017-1030.

47. Agarwal R., Gupta N., Singh R. et al. Ag/AgO Nanoparticles Grown via Time Dependent Double Mechanism in a 2D Layered Ni-PCP and Their Antibacterial Efficacy. *Sci Rep.* 2017. Vol. 7. P. 44852.

48. Baun A., Sayre P., Steinhäuser K.G., Rose J. Regulatory relevant and reliable methods and data for determining the environmental fate of manufactured nanomaterials. *NanoImpact.* 2017. Vol. 8. P. 1-10.

49. Morones J.R., Elechiguerra J.L., Camacho A., Holt K., Kouri J.B., Ramírez J.T., Yacaman M.J.. The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology.* 2005. Vol. 16, № 10. P.2346-2353.

50. Michaelis M., Fischer C., Colombi Ciacchi L., Luttge A. Variability of Zinc Oxide Dissolution Rates. *Environ Sci Technol.* 2017. Vol. 51, № 8. P. 4297-4305.
51. Schmidt J., Vogelsberger W. Aqueous Long-Term Solubility of Titania Nanoparticles and Titanium(IV) Hydrolysis in a Sodium Chloride System Studied by Adsorptive Stripping Voltammetry. *Journal of Solution Chemistry.* 2009. Vol. 38. P. 1267-1282.
52. Avramescu M.L., Rasmussen P.E., Chénier M. et al. Influence of pH, particle size and crystal form on dissolution behaviour of engineered nanomaterials. *Environ Sci Pollut Res.* 2017. Vol. 24. P. 1553–1564.
53. Gurr J.-R., Wang A., Chen C.-H., Jan K.-Y. Ultrafine titanium dioxide particles in the absence of photoactivation can induce oxidative damage to human bronchial epithelial cells. *Toxicology.* 2005. Vol. 213. P. 66-73.
54. Zhang L., Jiang Y., Ding Y. et al. Investigation into the antibacterial behaviour of suspensions of ZnO nanoparticles (ZnO nanofluids). *J Nanopart Res.* 2007. Vol. 9. P. 479–489.
55. Lousinian S., Missopolinou D., Panayiotou C. Fibrinogen adsorption on zinc oxide nanoparticles: a Micro-Differential Scanning Calorimetry analysis. *J Colloid Interface Sci.* 2013. Vol. 395. P. 294-299.
56. He Y., Ingudam S., Reed S. et al. Study on the mechanism of antibacterial action of magnesium oxide nanoparticles against foodborne pathogens. *J Nanobiotechnol.* 2016. Vol. 14. P. 54.
57. Pham B.T.T., Colvin E.K., Pham N.T.H., Kim B.J., Fuller E.S., Moon E.A., Barbey R., Yuen S., Rickman B.H., Bryce N.S., Bickley S., Tanudji M., Jones S.K., Howell V.M., Hawke B.S. Biodistribution and Clearance of Stable Superparamagnetic Maghemite Iron Oxide Nanoparticles in Mice Following Intraperitoneal Administration. *Int J Mol Sci.* 2018. Vol. 19, № 1. P. 205.

58. Alexis F., Pridgen E., Molnar L.K., Farokhzad O.C.. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Mol Pharm.* 2008. Vol. 5, № 4. P. 505-515.
59. Osaka T., Nakanishi T., Shanmugam S., Takahama S., Zhang H.. Effect of surface charge of magnetite nanoparticles on their internalization into breast cancer and umbilical vein endothelial cells. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2009. Vol. 71, № 2. P. 325-330.
60. Xiao K., Li Y., Luo J., Lee J.S., Xiao W., Gonik A.M., Agarwal R.G., Lam K.S.. The effect of surface charge on in vivo biodistribution of PEG-oligocholeic acid based micellar nanoparticles. *Biomaterials.* 2011. Vol. 32, № 13. P. 3435-3446.
61. Honary S., Zahir F. Effect of Zeta Potential on the Properties of Nano-Drug Delivery Systems - A Review (Part 1). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2013. Vol. 12, № 2.
62. Zhang X.Q., Yin L.H., Tang M., Pu Y.P. ZnO, TiO<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub> and Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles-induced toxic effects on human fetal lung fibroblasts. *Biomed Environ Sci.* 2011. Vol. 24, № 6. P.661-669.
63. Lanone S., Rogerieux F., Geys J. et al. Comparative toxicity of 24 manufactured nanoparticles in human alveolar epithelial and macrophage cell lines. *Part Fibre Toxicol.* 2009. Vol. 6, № 14.
64. Singh M., Goyal M., Devlal K. Size and shape effects on the band gap of semiconductor compound nanomaterials, *Journal of Taibah University for Science.* 2018. Vol. 12, № 4. P. 470-475.
65. Sahu D., Kannan M., Tailang M., Vijayaraghavan R. In Vitro Cytotoxicity of Nanoparticles: A Comparison between Particle Size and Cell Type. *Journal of Nanoscience.* 2016. P. 9.
66. Chhabra H., Deshpande R., Kanitkar M., Jaiswal A., Kale V., Bellare J. A nano zinc oxide doped electrospun scaffold improves wound healing in a rodent model. *RSC Adv.* 2016. Vol. 6. P. 1428-1439.

67. Arias L.S., Pessan J.P., Vieira A.P.M., Lima T.M.Td., Delbem A.C.B., Monteiro D.R.. Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications: A Perspective on Synthesis, Drugs, Antimicrobial Activity, and Toxicity. *Antibiotics*. 2018. Vol. 7, № 2. P. 46.
68. Hussain S., Vanoirbeek J.A., Hoet P.H.. Interactions of nanomaterials with the immune system. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2012. Vol. 4, № 2. P. 169-183.
69. Schanen B.C., Das S., Reilly C.M., et al. Immunomodulation and T helper TH<sub>1</sub>/TH<sub>2</sub> response polarization by CeO<sub>2</sub> and TiO<sub>2</sub> nanoparticles. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 5.
70. Charitidis C.A., Georgiou P., Koklioti M., Trompeta A.-F., Markakis V.. Manufacturing nanomaterials: From research to industry. *Manufacturing Review*. 2014. Vol. 1, № 11.
71. Yoo D., Lee J.H., Shin T.H., Cheon J. Theranostic magnetic nanoparticles. *Acc Chem Res*. 2011. Vol. 44, № 10. P. 863-874.
72. Nikolova M., Nikolova D.V., Ivanova V., Valkov S., Petrov P., Apostolova M. Mechanical properties and in vitro biocompatibility evaluation of TiN/TiO<sub>2</sub> coated Ti6Al4V alloy. *Materials today: proceedings*. 2020. Vol. 33, № 2.
73. Wang N., Li H., Lü W., Li J., Wang J., Zhang Z., Liu Y. Effects of TiO<sub>2</sub> nanotubes with different diameters on gene expression and osseointegration of implants in minipigs. *Biomaterials*. 2011. Vol. 32, № 29. P. 6900-6911.
74. Labouta H.I., Schneider M. Interaction of inorganic nanoparticles with the skin barrier: current status and critical review. *Nanomedicine*. 2013. Vol. 9, № 1. P. 39-54.
75. Niethammer P., Grabher C., Look A., Mitchison T. Niethammer P, Grabher C, Look AT, Mitchison TJA tissue-scale gradient of hydrogen peroxide mediates rapid wound detection in zebrafish. *Nature*. 2009. Vol. 459. P. 996-999.

76. AlKahtani R.N. The implications and applications of nanotechnology in dentistry: A review. *Saudi Dent J.* 2018. Vol. 30, № 2. P. 107-116.
77. Zhu C., Yang G., Li H., Du D., Lin Y. Electrochemical sensors and biosensors based on nanomaterials and nanostructures. *Anal Chem.* 2015. Vol. 87, № 1. P. 230-249.
78. Knetsch M.L.W., Koole L.H.. New Strategies in the Development of Antimicrobial Coatings: The Example of Increasing Usage of Silver and Silver Nanoparticles. *Polymers.* 2011. Vol. 3, № 1. P. 340-366.
79. Khan S.A., Shahid S., Shahid B., Fatima U., Abbasi S.A.. Green Synthesis of MnO Nanoparticles Using *Abutilon indicum* Leaf Extract for Biological, Photocatalytic, and Adsorption Activities. *Biomolecules.* 2020. Vol. 10, № 5. P. 785.
80. Hansen S.F., Hansen O.F.H., Nielsen M.B.. Advances and challenges towards consumerization of nanomaterials. *Nat Nanotechnol.* 2020. Vol 15, № 12. P. 964-965.
81. Hutchison J.E.. Greener nanoscience: a proactive approach to advancing applications and reducing implications of nanotechnology. *ACS Nano.* 2008. Vol. 2, № 3. P. 395-402.
82. Teow Y., Nair A., Hande P., Valiyaveetil S. Health Impact and Safety of Engineered Nanomaterials. *Chemical communications.* 2011. Vol. 47. P. 7025-7038.
83. Mahmoudi M., Hofmann H., Rothen-Rutishauser B., Petri-Fink A. Assessing the in vitro and in vivo toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Chem Rev.* 2012. Vol. 112, № 4. P. 2323-2338.
84. Zuzana M., Alessandra R., Lise F., Maria D.. Safety assessment of nanoparticles cytotoxicity and genotoxicity of metal nanoparticles in vitro. *J Biomed Nanotechnol.* 2011. Vol. 7, № 1. P. 20-21.
85. Heinlaan M., Ivask A., Blinova I., Dubourguier H.C., Kahru A. Toxicity of nanosized and bulk ZnO, CuO and TiO<sub>2</sub> to bacteria *Vibrio fischeri* and



crustaceans *Daphnia magna* and *Thamnocephalus platyurus*. *Chemosphere*. 2008. Vol. 71, № 7. P. 1308-1316.

86. Kamel M., Ringsted T., Ballabio D., Todeschini R., Consonni V. Quantitative Structure-Activity Relationship Models for Ready Biodegradability of Chemicals. *Journal of chemical information and modeling*. 2013. Vol. 53. P. 867-878.

87. Cassani S., Kovarich S., Papa E., Roy Partha. P., Wal L., Gramatica P. *Daphnia* and fish toxicity of (benzo)triazoles: Validated QSAR models, and interspecies quantitative activity–activity modelling. *Journal of hazardous materials*. 2013. Vol. 258-259. P. 50-60.

88. Liszeková D., Polakovicová M., Beno M., Farkas R. Molecular determinants of juvenile hormone action as revealed by 3D QSAR analysis in *Drosophila*. *PLoS One*. 2009. Vol. 4, № 6.

89. Mays C., Benfenati E., Pardoe S. Use and perceived benefits and barriers of QSAR models for REACH: findings from a questionnaire to stakeholders. *Chem Cent J*. 2012. Vol. 6, № 1. P. 159.

90. Damoiseaux R., George, Li M., Pokhrel S., Ji Z., France B., Xia T., Suarez E., Rallo R., Mädler L., Cohen Y., Hoek E. M. V., Nel A. No time to lose—high throughput screening to assess nanomaterial safety. *Nanoscale*. 2011. Vol. 3, № 4. P. 1345-1360.

91. Fourches D., Pu D., Tropsha A. Exploring quantitative nanostructure-activity relationships (QNAR) modeling as a tool for predicting biological effects of manufactured nanoparticles. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2011. Vol. 14, № 3. P. 217-225.

92. Clark K.A., White R.H., Silbergeld E.K.. Predictive models for nanotoxicology: current challenges and future opportunities. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011. Vol. 59, № 3. P. 361-363.

93. Winkler D.A., Mombelli E., Pietrojusti A., Tran L., Worth A., Fadeel B., McCall M.J.. Applying quantitative structure-activity relationship approaches

to nanotoxicology: current status and future potential. *Toxicology*. 2013. Vol. 313, № 1. P. 15-23.

94. Gajewicz A., Rasulev B., Dinadayalane T.C., Urbaszek P., Puzyn T., Leszczynska D., Leszczynski J. Advancing risk assessment of engineered nanomaterials: application of computational approaches. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012. Vol. 64, № 15. P. 1663-1693.

95. Tantra R., Oksel C., Puzyn T., Wang J., Robinson K.N., Wang X.Z., Ma C.Y., Wilkins T. Nano(Q)SAR: Challenges, pitfalls and perspectives. *Nanotoxicology*. 2015. Vol. 9, № 5. P. 636-642.

96. Liu R., Zhang H.Y., Ji Z.X., Rallo R., Xia T., Chang C.H., Nel A., Cohen Y. Development of structure-activity relationship for metal oxide nanoparticles. *Nanoscale*. 2013. Vol. 5, № 12. P. 5644-5653.

97. Puzyn T., Rasulev B., Gajewicz A., Hu X., Dasari T.P., Michalkova A., Hwang H.M., Toropov A., Leszczynska D., Leszczynski J. Using nano-QSAR to predict the cytotoxicity of metal oxide nanoparticles. *Nat Nanotechnol*. 2011. Vol. 6, № 3. P. 175-178.

98. Toropov A.A., Toropova A.P., Puzyn T., Benfenati E., Gini G., Leszczynska D., Leszczynski J. QSAR as a random event: modeling of nanoparticles uptake in PaCa2 cancer cells. *Chemosphere*. 2013. Vol. 92, № 1. P. 31-37.

99. Liu R., Rallo R., Bilal M., Cohen Y.. Quantitative structure-activity relationships for cellular uptake of surface-modified nanoparticles. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2015. Vol. 18, № 4. P. 365-375.

100. Shaw B.J., Handy R.D. Physiological effects of nanoparticles on fish: a comparison of nanometals versus metal ions. *Environ Int*. 2011. Vol. 37, № 6. P. 1083-1097.

101. Huang Y., Li X., Xu S., Zheng H., Zhang L., Chen J., Hong H., Kusko R., Li R. Quantitative Structure-Activity Relationship Models for

Predicting Inflammatory Potential of Metal Oxide Nanoparticles. *Environ Health Perspect.* 2020. Vol. 128, № 6. P. 67010.

102. Singh K.P., Gupta S. Nano-QSAR modeling for predicting biological activity of diverse nanomaterials. *RSC Adv.* 2014. Vol. 4. P. 13215-13230.

103. Liu R., Rallo R., George S., Ji Z., Nair S., Nel A.E., Cohen Y. Classification NanoSAR development for cytotoxicity of metal oxide nanoparticles. *Small.* 2011. Vol. 7, № 8. P. 1118-1126.

104. Toropov A.A., Toropova A.P., Benfenati E., Gini G., Puzyn T., Leszczynska D., Leszczynski J. Novel application of the CORAL software to model cytotoxicity of metal oxide nanoparticles to bacteria *Escherichia coli*. *Chemosphere.* 2012. Vol. 89, № 9. P. 1098-1102.

105. Toropova A.P., Toropov A.A. Mutagenicity: QSAR - quasi-QSAR - nano-QSAR. *Mini Rev Med Chem.* 2015. Vol. 15, № 8. P. 608-621.

106. Kar S., Gajewicz-Skretna A., Puzyn T., Roy K., Leszczynski Jerzy. Periodic table-based descriptors to encode cytotoxicity profile of metal oxide nanoparticles: A mechanistic QSTR approach. *Ecotoxicology and environmental safety.* 2014. Vol. 107C. P. 162-169.

107. Burello E., Worth A.P. A theoretical framework for predicting the oxidative stress potential of oxide nanoparticles. *Nanotoxicology.* 2011. Vol. 5, № 2. P. 228-235.

108. Gajewicz A., Schaeublin N., Rasulev B., Hussain S., Leszczynska D., Puzyn T., Leszczynski J. Towards understanding mechanisms governing cytotoxicity of metal oxides nanoparticles: hints from nano-QSAR studies. *Nanotoxicology.* 2015. Vol. 9, № 3, P. 313-325.

109. Mikolajczyk A., Gajewicz-Skretna A., Rasulev B., Schaeublin N., Maurer-Gardner E., Hussain S., Leszczynski J., Puzyn T. Zeta Potential ( $\zeta$ ) for Metal Oxide Nanoparticles: A Predictive Model Developed by Nano-QSPR Approach. *Chemistry of Materials.* 2015. Vol. 27, № 7. P. 2400-2407.

110. Gütlein M., Helma C., Karwath A., Kramer S. A Large-Scale Empirical Evaluation of Cross-Validation and External Test Set Validation in (Q)SAR. *Mol Inform.* 2013. Vol. 32, № 5-6. P. 516-528.
111. Voskresensky O.N., Levitsky A.P.. QSAR aspects of flavonoids as a plentiful source of new drugs. *Curr Med Chem.* 2002. Vol. 9, № 14. P. 1367-1383.
112. Seel, M., Turner D. B., Wilett P. HQSAR—a highly predictive QSAR technique based on molecular holograms. *QSAR.* 1999. Vol. 18 P. 245-252.
113. Cramer R.D., Patterson D.E., Bunce J.D.. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. *J Am Chem Soc.* 1988. Vol. 110, № 18. P. 5959-5967.
114. Livingstone D.J., Evans D.A., Saunders V.R. Investigation of a Charge-Transfer Substituent Constant Using Computational Chemistry and Pattern Recognition Techniques. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1992. Vol. 2. P. 1545–1550.
115. Артеменко А.Г. Анализ связи структура-свойство на основе молекулярных решеточных моделей : дис. канд. хім. наук: 02.00.03. Одесса, 2000. 151 с.
116. База даних наноматеріалів NANOMATERIALREGISTRY. URL: <https://nanomaterialregistry.net/>
117. База даних наноматеріалів Nanoparticle Information Library (NIL). URL: <http://nanoparticlelibrary.net/>
118. База даних наноматеріалів CaNanoLab. URL: <https://cananolab.nci.nih.gov/caNanoLab/>
119. Ivask A., Titma T., Visnapuu M., Vija H., Kakinen A., Sihtmae M., Pokhrel S., Madler L., Heinlaan M., Kisand V., Shimmo R., Kahru A.. Toxicity of 11 Metal Oxide Nanoparticles to Three Mammalian Cell Types In Vitro. *Curr Top Med Chem.* 2015. Vol. 15, № 18. P. 1914-1929.

120. Simón-Vázquez R., Lozano-Fernández T., Peleteiro-Olmedo M., González-Fernández Á. Conformational changes in human plasma proteins induced by metal oxide nanoparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014. Vol. 113. P. 198-206.
121. Pathakoti K., Huang M.J., Watts J.D., He X., Hwang H.M.. Using experimental data of *Escherichia coli* to develop a QSAR model for predicting the photo-induced cytotoxicity of metal oxide nanoparticles. *J Photochem Photobiol B*. 2014. Vol. 130. P. 234-240.
122. Lee Y.G., Jeong J., Raftis J., Cho W.S.. Determination of adsorption affinity of nanoparticles for interleukin-8 secreted from A549 cells by in vitro cell-free and cell-based assays. *J Toxicol Environ Health A*. 2015. Vol. 78, № 3. P. 185-195.
123. Zhang H., Ji Z., Xia T., et al. Use of metal oxide nanoparticle band gap to develop a predictive paradigm for oxidative stress and acute pulmonary inflammation. *ACS Nano*. 2012. Vol. 6, № 5. P. 4349-4368.
124. Aruoja V., Pokhrel S., Sihtmäe M., Mortimer M., Mädler L., Kahru A. Toxicity of 12 metal-based nanoparticles to algae, bacteria and protozoa. *Environ. Sci.: Nano* 2015. Vol. 2, № 6.
125. Wyrzykowska E., Mikołajczyk A., Sikorska C., Puzyn T. Development of a novel in silico model of zeta potential for metal oxide nanoparticles: a nano-QSPR approach. *Nanotechnology*. 2016. Vol. 27, № 44. P. 445702.
126. Cho W.S., Duffin R., Poland C.A., Howie S.E., MacNee W., Bradley M., Megson I.L., Donaldson K. Metal oxide nanoparticles induce unique inflammatory footprints in the lung: important implications for nanoparticle testing. *Environ Health Perspect*. 2010. Vol. 118, № 12. P. 1699-1706.
127. Puzyn T., Rasulev B., Gajewicz A., Hu X., Dasari T.P., Michalkova A., Hwang H.M., Toropov A., Leszczynska D., Leszczynski J.

Using nano-QSAR to predict the cytotoxicity of metal oxide nanoparticles. *Nat Nanotechnol.* 2011. Vol. 6, № 3. P. 175-178.

128. Gajewicz A., Schaeublin N., Rasulev B., Hussain S., Leszczynska D., Puzyn T., Leszczynski J. Towards understanding mechanisms governing cytotoxicity of metal oxides nanoparticles: hints from nano-QSAR studies. *Nanotoxicology.* 2015. Vol. 9, № 3. P. 313-325.

129. Kuz'min V., Artemenko A., Ognichenko L., Hromov A., Kosinskaya A., Stelmakh S., Sessions Z.L., Muratov E. Simplex representation of molecular structure as universal QSAR/QSPR tool. *Struct Chem.* 2021. Vol. 32. P. 1365–1392.

130. Klebe G., Abraham U., Mietzner T. Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity. *J Med Chem.* 1994. Vol. 37, № 24. P. 4130-4146.

131. Böhm M., St rzebecher J., Klebe G. Three-dimensional quantitative structure-activity relationship analyses using comparative molecular field analysis and comparative molecular similarity indices analysis to elucidate selectivity differences of inhibitors binding to trypsin, thrombin, and factor Xa. *J Med Chem.* 1999. Vol. 42, № 3. P. 458-477.

132. Smirnov B. Processes involving clusters and small particles in a buffer gas. *Physics-uspekhi - PHYS-USP.* 2011. Vol. 54. P. 691-721.

133. Jolly, W.L. and Perry, W.B. Estimation of atomic charges by an electronegativity equalization procedure calibration with core binding energies. *J. Am. Chem. Soc.* 1973. Vol. 95. P. 5442-5450.

134. XLogP software, Institute of Physical Chemistry, Peking University URL:  
<https://www.ics.uci.edu/~dock/manuals/xlogp2.1/download.html>

135. Kuz'min V.E., Artemenko A.G., Muratov E.N., et al. Virtual Screening and Molecular Design Based on Hierarchical Qsar Technology. *Recent Advances in QSAR Studies.* 2009. Vol. 8, P. 127-176.

136. Meloun M., Militký J., Hill M., Brereton R.G. Crucial problems in regression modelling and their solutions. *Analyst*. 2002. Vol. 127, № 4. P. 433-450.