

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

ВІДГУК

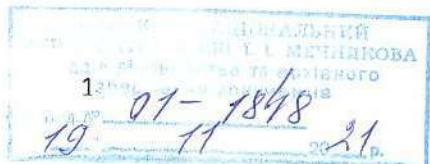
офіційного опонента кандидата хімічних наук, старшого наукового співробітника відділу теоретичної та експериментальної фізики наносистем
Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України

Громового Тараса Юрійовича на дисертаційну роботу

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

Виробництво наноматеріалів для біомедичних досліджень і застосувань зростає в геометричній прогресії. Цікаво, що зростає використання наночастинок у фармацевтичних науках для діагностики та лікування, а отже, нанотоксичність стає одним із головних аспектів ролі останніх у майбутньому фармацевтичних нанотехнологій.

Комп'ютерній нанотоксикології, а саме моделюванню кількісних зв'язків між структурою та активністю (nanoQSAR), що допомагає кількісно та якісно оцінити важливі медико-біологічні ефекти наноматеріалів та наноструктур, останнім часом приділяється велика увага. Зокрема, доля публікацій на запит QSAR-цитотоксичність складає 20% від загальної кількості на запит QSAR в базі SCOPUS. Ми спостерігаємо процес закладання достовірного підґрунтя для розкриття зв'язків між структурою та біологічною активністю наночастинок. Головним чином ці дослідження



проводяться у розвинутих країнах, і гарним знаком є те, що такий актуальний науковий напрямок також розвивається в Україні.

Але, попри досить велику кількість публікацій, спрямованих на QSAR дослідження нанотоксичності, обчислювальні методи все ще мають недоліки. Одна з причин такого положення – це обмежена кількість експериментальних даних, необхідних для розробки достовірних моделей. Інша – в розробці підходу до побудови комп’ютерних моделей.

Зараз застосування методів комп’ютерних розрахунків та моделювання хімічних сполук у дослідницькій роботі стає широко розповсюдженим явищем, що пояснюється попитом наукової спільноти на скорочення витрат часу та ресурсів. Під час дослідження *in silico* успішно проводиться молекулярний дизайн сполук з наперед заданою активністю. Проте при застосуванні таких традиційних методологій до дослідження наноструктур, вони мають застосовуватись з певними змінами та на основі бази знань стосовно додаткового охарактеризування досліджуваних сполук. Отже, широковживані методології моделювання наноструктур є часовитратними та трудомісткими, характеризуються застосуванням надто складних систем параметрів, або не враховують так званий «нанорозмірний ефект», що необхідно для адекватного моделювання наноструктур.

З урахуванням вищезазначеного, дисертаційна робота Стельмаха С.І., присвячена дослідженю взаємозв’язку «структурно-активність» та «структурно-властивість» у молекулярних нанооб’єктах методами хемоінформатики, є актуальною як з практичної, так і з наукової точки зору.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі органічної та фармацевтичної хімії факультету хімії та фармації Одеського національного університету ім І.І. Мечникова.

Дисертація являє собою обґрунтовану та завершену кваліфікаційну наукову працю, що містить значущі та суттєві наукові результати. Матеріал

викладено та обґрунтовано у логічній послідовності. Дисертація складається зі вступу, 3 розділів, висновків та списку використаних джерел. Робота викладена на 127 сторінках, містить 10 знімків екрану, 13 таблиць та 24 рисунки.

У **вступі** подана загальна характеристика дисертації, обґрунтований вибір теми дослідження, сформульовано мету та завдання відповідно до об'єкта та предмета дослідження, висвітлено наукову новизну та практичну цінність отриманих результатів.

Перший розділ присвячений огляду та аналізу літературних джерел за темою дисертації й висвітленню проблематики сучасного застосування та дослідження наноструктур. Відзначено актуальні проблеми сучасності, що стосуються утилізації наноматеріалів та відповідності біоетичним нормам при проведенні досліджень з використанням лабораторних тварин, висвітлений зв'язок порушених питань з тематикою дисертації. Розглянуто основні типи сучасних наносистем, їх властивості та області застосування. Ретельно проаналізовано наявність зв'язку між параметрами наноструктур та їх активністю та властивістю. Додатково були проаналізовані деякі традиційні експериментальні методи дослідження фізико-хімічних властивостей наноструктур, відзначено основні переваги, обмеження та недоліки їх застосування. Розглянуто особливості моделювання наноструктур під час вирішення QSAR та QSPR завдань. Продемонстровано перспективність досліджень за напрямком тематики дисертації та необхідність у новітніх методологіях для вирішення завдань з моделювання сполук неорганічного походження. Розділ завершено короткими висновками, що покращує сприйняття викладеного матеріалу.

У **другому розділі** тезисно наведено існуючі методології моделювання з огляду на рівень деталізації опису молекулярної структури та обґрунтований вибір використаних методів вирішення розрахункових завдань. Детально описано модифіковану автором методологію

дескрипторного опису молекулярної структури, методу машинного навчання PLS та застосоване програмне забезпечення. У розділі також розглянуто основні існуючи бази даних нанооксидів та аргументово відзначена неможливість їх застосування у рамках QSAR/QSPR-моделювання. Виходячи з цього, використовуючи літературні джерела, було зібрано та «прокуровано» масиви інформації стосовно експериментально вимірюваних властивостей нанооксидів та побудовано комбіновану базу даних, що, очевидно, являє собою трудомістке завдання. Комбінована база нанооксидів включає записи по 188 наночастинкам оксидів з огляду на такі їх властивості як структура, параметри розміру (радіус частинки, гідродинамічний радіус), що дозволяє всебічно описати та схарактеризувати нанооксиди, з огляду на вплив їх структурних та фізико-хімічних параметрів на властивості, за якими були зібрані експериментальні дані, такі як: дзета-потенціал (електрокінетичний потенціал межі подвійного електричного шару), енергії E_g , дані по цитотоксичності до *Escherichia coli* та клітин лінії кератиноцитів людини HaCaT.

Третій розділ присвячено безпосередньо дослідженю взаємозв'язку «структурно-активність» та «структурно-властивість» у нанооксидах методами хемоінформатики.

В розділі викладено результати дослідження та наведено статистичні показники побудованих моделей для прогнозування ζ -потенціалу, енергії E_g , цитотоксичності до *Escherichia coli* та клітин лінії кератиноцитів людини HaCaT. Високі статистичні показники свідчать про адекватність побудованих моделей. Валідацію моделей проведено різноманітними методиками: п'ятикратною перехресною перевіркою, зовнішнім тестуванням. Відображені області застосовності побудованих моделей та оцінено прогностичну здатність на рівні 73–93%. Наведено детальну інтерпретацію відносних внесків дескрипторів та їх груп, що полегшує сприйняття матеріалу та оцінку отриманих результатів. Розділ завершено описом

розробленої експертної системи «nanoExpert» – програмного забезпечення, розрахованого на широку аудиторію без наявності спеціальних навичок. Можливість використання фахівцями, які не працюють в галузі хемоінформатики і не займаються професійно QSAR/QSPR дослідженнями, такого програмного забезпечення для прогнозування властивостей нанооксидів відображає практичну застосовність отриманих результатів.

Дисертаційна робота **Стельмаха Сергія Ігоровича «Аналіз і прогнозування властивостей молекулярних нанооб'єктів методами хемоінформатики»** спровокає гарне враження, однак при ознайомлені з викладеним матеріалом виникає низка зауважень та питань:

1. У тексті роботи немає посилань на рисунки 1.1, 1.2, 1.5. Рисунки наведені у логічній послідовності, доповнюючи матеріал, проте до них відсутні коментарі.
2. У вступі та розділі 1 автор згадує унікальні фізико-хімічні властивості притаманні наноструктурам. Ця унікальність пов'язана здебільшого з так званим «нанорозмірним ефектом», який був урахований під час досліджень за допомогою розмірних дескрипторів. Не зрозуміло, чому автор не розглянув більш детально цей ефект в огляді літературних джерел.
3. У викладеному матеріалі не прослідковується доцільність опису експериментальних методів досліджень фізико-хімічних властивостей наноструктур, наведених у розділі 1.2, та вплив їх особливостей на QSAR/QSPR-дослідження.
4. На сторінці 84 автор стверджує, що використання крос-дескрипторів дозволяє оцінити ефект від взаємодії різноманітних структурних дескрипторів та факторів (синергізму або антагонізму), проте у тексті немає коментарів щодо інтерпретації такого ефекту.

5. З тексту роботи не зрозуміло, чому автор використав різні методи валідації побудованих nanoQSAR/QSPR моделей в розділах 3.3–3.5.

Зазначені зауваження не впливають на загальне гарне враження від роботи, не відіграють принципового значення при оцінці актуальності, новизни та отриманих результатів.

У **висновках** автор викладає результати проведених досліджень у 5 пунктах.

Слід окремо відзначити проведену роботу з великими масивами експериментальних даних та побудову комбінованої бази даних нанооксидів, яку можна застосовувати поза рамок дисертаційної роботи автора. Щодо новизни та практичного значення, в роботі вперше застосовано підхід представлення молекулярної будови на 1D рівні та розроблено програмне забезпечення для можливості проведення прогнозування властивостей нанооксидів без необхідності наявності специфічних навичок у дослідників, що дозволяє значно заощадити час та ресурси при проведенні позаекспериментального скринінгу.

Застосування методологій валідації моделей дозволяє стверджувати, що оцінка прогностичної здатності побудованих моделей є надійною та достовірною.

Наукові результати дисертаційної роботи, що розкривають основний зміст дисертації, висвітлені в 3 наукових публікаціях, у тому числі фахових виданнях України та іноземних наукових виданнях індексованих в базах SCOPUS, 3 тезах доповідей на наукових конференціях.

Перевірка роботи за допомогою автоматизованого пошуку plagiatu показала відповідність вимогам академічної добroчесності. Дисертаційна робота містить посилання на використані джерела інформації. Всі отримані здобувачем результати є оригінальними та вперше встановленими, про що автор надав достовірну інформацію.

На підставі ґрунтовного ознайомлення зі всіма матеріалами роботи та її апробації, дисертаційна робота «Аналіз і прогнозування властивостей молекулярних нанооб'єктів методами хемоінформатики» за обсягом виконаних досліджень, актуальністю і новизною отриманих результатів повністю відповідає вимогам, що передбачені пунктом 10 Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженим постановою КМУ №167 затвердженої 06.03.2019 зі змінами, внесеними згідно постановами №979 від 19.10.2020 та №608 від 09.06.2021, а також вимогам, передбаченими пунктом 2 Вимог до оформлення дисертацій, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України 12.01.2017 р. № 40, а її автор, Стельмах Сергій Ігорович, заслуговує здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Офіційний опонент

старший науковий співробітник відділу

Теоретичної та експериментальної фізики наносистем

Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України

Т.Ю. Громовий

Підпис старшого наукового співробітника Інституту IXП ім. О.О. Чуйка НАН України, кандидата хімічних наук Громового Т.Ю. засвідчує.

Вчений секретар IXП ім. О.О. Чуйка НАН України

Кандидат хімічних наук

А.М. Дацюк



18 листопада 2021 р.