

## ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор Одеського національного  
університету імені І.І. Мечникова,  
доктор юридичних наук, професор

Груба В. І.



## ВИСНОВОК

Одесського національного університету імені І.І. Мечникова  
про наукову та практичну цінність дисертації

**Стельмаха Сергія Ігоровича**

**«Аналіз і прогнозування властивостей молекулярних нанооб'єктів  
методами хемоінформатики»**

що подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань  
10-«Природничі науки» за спеціальністю  
102-«Хімія»

## ВИТЯГ

**з протоколу №1**

Фахового семінару кафедри органічної та  
фармацевтичної хімії Одеського національного  
університету імені І.І. Мечникова

від 24 вересня 2021 р.

**ПРИСУТНІ:** д.х.н., професор, завідувач кафедри органічної та фармацевтичної хімії **Ішков Ю.В.** (головуючий); д.х.н., професор кафедри неорганічної хімії та хімічної освіти **Ракитська Т.Л.** (рецензент); к.х.н., доцент кафедри фізичної та колоїдної хімії **Перлова О.В.** (рецензент); к.х.н., доцент кафедри аналітичної та токсикологічної хімії **Снігур Д.В.** (секретар засідання); д.х.н., професор кафедри неорганічної хімії та хімічної освіти **Сейфулліна І.Й.**; д.х.н., професор, в.о. завідувачки кафедри неорганічної хімії та хімічної освіти **Марцинко О.Е.**; ч.-к. НАН України, д.х.н., професор, директор ФХІ ім. О.В. Богатського НАН України, **Кузьмін В.Є.** (науковий керівник); аспірантка Бучко О.В.; аспірантка Афанасенко Е.В.

Головуючим на засіданні відкритим голосуванням було обрано д.х.н., професора, завідувача кафедри органічної та фармацевтичної хімії **Ішкова Ю.В.**, секретарем засідання був призначений к.х.н., доцент кафедри аналітичної та токсикологічної хімії **Снігур Д.В.**

## **ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

Розгляд та рекомендація до захисту дисертаційної роботи Стельмаха Сергія Ігоровича на тему «Аналіз і прогнозування властивостей молекулярних нанооб'єктів методами хемоінформатики» на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 10-«Природничі науки» зі спеціальності 102-«Хімія».

## **СЛУХАЛИ:**

Основні положення дисертаційної роботи Стельмаха С.І. на тему «Аналіз і прогнозування властивостей молекулярних нанооб'єктів методами хемоінформатики» представленої на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 10-«Природничі науки» зі спеціальності 102 «Хімія».

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради ОНУ ім І.І. Мечникова, протокол №3 від 28 листопада 2017 р.

Попередню експертизу дисертаційної роботи та наукових праць провели та підготували проект висновку доктор хімічних наук, професор кафедри неорганічної хімії та хімічної освіти Ракитська Т.Л. та кандидат хімічних наук, доцент кафедри фізичної та колоїдної хімії Перлова О.В.

Здобувач Стельмах С.І. доповів про основні положення дисертаційної роботи та отримані результати.

Членами засідання здобувачу було задано 17 питань, на які доповідач надав змістовні на аргументовані відповіді.

Перелік питань, що були задані:

Доктор хімічних наук, професор Ракитська Т.Л. (рецензент):

1. З огляду на неорганічне походження досліджуваних сполук, чим обумовлено використання моделювання методами хемоінформатики, а не здатних до точного прогнозування квантово-хімічних розрахунків чи методів молекулярної механіки?

2. Чому для моделювання цитотоксичності наночастинок оксидів Ви використали інший спосіб валідації моделей, ніж для інших властивостей?
3. У одній з вибірок для моделювання зустрічається манган (ІІІ) оксид. Чи досліджувались інші манган оксиди та чи було враховано складну структуру таких сполук?
4. Скільки часу пішло на складання бази даних? Який обсяг інформації було оброблено?
5. Як Ви можете пояснити проведення зовнішнього тестування тільки для моделей дзета-потенціалу?

Кандидат хімічних наук, доцент Перлова О.В. (рецензент):

1. Чим обумовлено розподіл завдань у роботі на nanoQSAR та nanoQSPR, якщо цитотоксична активність характеризується вимірюваними параметрами?
2. На слайді 9 зазначено, що при моделюванні були враховані такі параметри вхідних даних, як розчинник та pH. Які ще параметри експериментальних даних варто було б врахувати?
3. Поясніть, будь ласка, що уявляють собою крос-дескриптори, згадані на слайді 14?
4. Чому при моделюванні використовували звичайний радіус, а не гідродинамічний?

Доктор хімічних наук, професор Сейфулліна І.Й:

1. У темі дисертаційної роботи згадується моделювання властивостей нанооб'єктів. Чим пояснюється таке узагальнення з огляду на дослідження виключно наночастинок оксидів?
2. Чому саме оксиди були обрані для дослідження?
3. З точки зору новизни, чи існують подібні дослідження та результати по наночастинкам оксидів?

Доктор хімічних наук, професор Марцинко О.Е.:

1. Яка точність прогнозу побудованих моделей?
2. Чи можна за допомогою ваших моделей прогнозувати властивості інших нанооб'єктів?
3. Мене цікавить походження використаних даних. Чи було їх взято з готових баз даних?

4. Яке завдання дисертаційної роботи виявилося найбільш проблемним?

Кандидат хімічних наук, доцент Снігур Д.В.:

1. Там, де була модель дзета-потенціалу, вольфрам та лантан оксиди не увійшли до області застосовності моделі. Чи є пояснення цьому?

#### **ВИСТУПИЛИ:**

**Член-кореспондент НАН України Кузьмін В.Є.** (науковий керівник), який відзначив високу наукову кваліфікацію здобувача та ретельність при виконанні поставлених складних наукових задач, висвітлив певні аспекти актуальності дисертації для розвитку напрямку хемоінформатики, зазначив, що всі результати були отримані особисто здобувачем та відрізняються новизною та оригінальністю.

**Доктор хімічних наук, професор Ішков Ю.В.** (головуючий), який відзначив сумлінність здобувача при виконанні індивідуального плану, успіхи при складанні освітньої складової освітньо-наукової програми, своєчасність та регулярність звітування до кафедри про хід наукових досліджень та навчання.

**Доктор хімічних наук, професор Ракитська Т.Л.** (рецензент) зауважила, що дисертаційна робота є завершеною кваліфікаційною науковою працею і містить суттєві та значущі результати. Серед недоліків та дискусійних положень рецензент відзначила:

1. В роботі для додаткового оцінювання прогностичної здатності побудованої моделі дзета-потенціалу наночастинок оксидів було застосоване зовнішнє тестування, яке очевидно є найбільш надійним методом валідації моделювання. Було б корисним провести таке додаткове тестування і для інших властивостей, що досліджувались у рамках дисертаційної роботи.
2. Тема дисертаційної роботи приведена дещо широко та узагальнено відносно до проведеного дослідження та отриманих результатів.

На думку Ракитської Т.Л. дисертаційна робота Стельмаха С.І. є актуальним науковим дослідженням і може бути рекомендована до захисту за спеціальністю «102-Хімія».

**Кандидат хімічних наук, доцент Перлова О.В. (рецензент), яка відзначила актуальність та високий науковий рівень дисертаційної роботи.** Серед недоліків та дискусійних положень рецензент відмітила:

1. При моделюванні наночастинок оксидів, які по суті є частинками мікрогетерогенного ступеню дисперсності, варто було б розширити врахувані параметри вхідних експериментальних даних, наприклад йонною силою розчину.

Перлова О.В. вважає, що дисертаційна робота Стельмаха С.І. є завершеним дослідженням, відповідає спеціальності «102-Хімія» і може бути рекомендована до захисту.

**УХВАЛИЛИ:**

Прийняти висновок рецензентів на дисертаційну роботу Стельмаха Сергія Ігоровича у такій редакції:

## **ВИСНОВОК**

**про наукову новизну, теоретичне та практичне значення  
результатів дисертації Стельмаха Сергія Ігоровича на тему  
«Аналіз і прогнозування властивостей молекулярних нанооб'єктів  
методами хемоінформатики» на здобуття ступеня доктора філософії  
в галузі знань 10-«Природничі науки» зі спеціальності 102-«Хімія»**

**Актуальність теми дослідження.** Питання, пов’язані з дослідженням наноструктур, є актуальними як з практичної, так і з наукової точки зору. Існує значний попит на новітні методи позаекспериментального скринінгу для молекулярного дизайну сполук з бажаною активністю, для чого використовуються методи моделювання. При застосуванні цих методологій до дослідження наноструктур, вони мають застосовуватись приймаючи до уваги особливості структури та природи нанооб’єктів, а саме необхідне додаткове охарактеризування досліджуваних сполук. Наявні методології є досить часовитратними та трудомісткими, використовують надто складні системи параметрів характеристик або не враховують необхідні для адекватного моделювання наноструктур факторів. В роботі вперше застосовано підхід представлення молекулярної будови на 1D рівні, що дозволяє значно заощадити час та ресурси при проведенні позаекспериментального скринінгу.

**Мета та задачі дослідження.** Метою дисертаційної роботи Стельмаха С.І. є дослідження особливостей впливу природи та розмірних характеристик низки нанооксидів на їх властивості у рамках симплексного представлення молекул методами QSAR/QSPR, для досягнення чого потрібно розв'язати наступні завдання: - пошук репрезентативних вибірок наноструктур з відображеннями 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 нанооксидів як цитотоксичність,  $\zeta$ -потенціал (електрокінетичний потенціал межі подвійного електричного шару), енергії  $E_g$  (ширина проміжків значень енергії 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 нанооксидів за межами експерименту.

**Наукова новизна.** Здобувачем вперше було сконструйовано базу даних нанооксидів, що нараховує 188 записів з інформацією щодо наступних властивостей:

- цитотоксичної активності до *Escherichia coli* та клітин лінії кератиноцитів людини HaCaT;
- $\zeta$ -потенціалів;
- енергії  $E_g$ ;
- розмірних характеристик: номінального розміру (НР) та гідродинамічного радіусу (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,  $\zeta$ -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 характеристики останньої.

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

Всі отримані здобувачем результати є оригінальними та вперше встановленими.

**Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.** Побудовано адекватні nanoQSAR/QSPR моделі, що були об'єднані в експертну систему «*nanoExpert*» для позаекспериментального скринінгу властивостей нанооксидів. Програмне забезпечення сумісне з ОС Windows та ОС Linux, розраховане на широку аудиторію без наявності спеціальних навичок в галузі хемоінформатики і має дружній до користувача інтерфейс.

**Аprobaciя наукових результатів.** Про основні результати, отримані під час виконання дисертаційної роботи, доповідалося на міжнародних та Всеукраїнських з міжнародною участю конференціях: XV International Conference “Nanoscience & Nanotechnologies” (NN 2018); Ukrainian Conference with International participation “Chemistry, Physics and Technology of Surface” dedicated to 90<sup>th</sup> birthday of Aleksey Chuiko, Academician of NAS of Ukraine (2020); I International Scientific-Practical Conference “Science, Innovation, Quality” (SIQ 2020).

**Публікації.** Наукові результати дисертаційної роботи, що розкривають основний зміст дисертації, висвітлені в трьох наукових публікаціях. Усі результати отримані під час виконання дисертаційної роботи отримані здобувачем самостійно. Здобувач брав участь в обговоренні та інтерпретації отриманих результатів під час написання наукових робіт.

#### **Список опублікованих праць за темою дисертації:**

Дисертаційна робота та усі наукові публікації Стельмаха С.І. відповідають вимогам «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затверженого постановою КМУ №167 від 6 березня 2019 р. Аналіз вмісту дисертаційної роботи та опублікованих праць вказує на дотримання здобувачем вимог академічної добросердечності.

Статті у виданнях, індексованих у базі даних SCOPUS:

1. 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. <https://doi.org/10.1007/s11224-021-01793-z>

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. **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. <https://doi.org/10.18524/2304-0947>

Статті у періодичних наукових виданнях інших держав:

1. Kuz'min V., Ognichenko L., Sizachenko 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. <http://dx.doi.org/10.4018/IJQSPR.2019010103>

Публікації за матеріалами конференцій:

1. 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.
2. **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.
3. **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.

**Оцінка мови та стилю викладення.** Стиль написання дисертаційної роботи відповідає науковому стилю. Матеріал викладено у логічній послідовності, думки та висновки наведені переконливо та обґрунтовано. Використано багато посилань на першоджерела, структура тексту сформовано чітко та послідовно. Таким чином, за стилем викладення та структурою тексту дисертаційна робота повністю відповідає Тимчасовому порядку присудження ступеня доктора філософії. Перевірка роботи за допомогою автоматизованого пошуку plagiatu показала відповідність вимогам академічної добросесності.

**Рекомендація дисертаційної роботи до захисту.** Дисертаційна робота Стельмаха Сергія Ігоровича «Аналіз і прогнозування властивостей молекулярних нанооб'єктів методами хемоінформатики» відповідає спеціальності 102-«Хімія» та рекомендується до розгляду та захисту у спеціалізованій вченій раді на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 10-«Природничі науки».

**Загальний висновок.** На підставі ґрунтовного ознайомлення зі всіма матеріалами, що стосуються дисертаційної роботи та результатів апробації на фаховому семінарі кафедри органічної та фармацевтичної хімії Одеського національного університету ім. I.I. Мечникова, вважаємо, що дисертаційна робота Стельмаха Сергія Ігоровича «Аналіз і прогнозування властивостей молекулярних нанооб'єктів методами хемоінформатики» за обсягом виконаних досліджень, актуальністю і новизною отриманих результатів повністю відповідає вимогам, що передбачені Тимчасовим порядком присудження ступеня доктора філософії, затвердженим постановою КМУ №167 і може бути поданою до захисту за спеціальністю 102-«Хімія» на спеціалізованій вченій раді Одеського національного університету ім I.I. Мечникова.

Висновок підготовлений доктором хімічних наук, професором Ракитською Т.Л. та кандидатом хімічних наук, доцентом Перловою О.В.

Рецензент  
д.х.н., професор

*Ракитська*  
Ракитська Т.Л.

Рецензент  
к.х.н., доцент

*Перлова*  
Перлова О.В.

Головуючий на засіданні  
д.х.н., професор

*Ішков*  
Ішков Ю.В.

Секретар засідання  
к.х.н., доцент

*Снігур*  
Снігур Д.В.

24 вересня 2021 р.

