

Голові разової спеціалізованої ради
Фізико-технічного інституту низьких
температур ім. Б.І. Веркіна НАН України,
доктору фіз.-мат. наук, ст. досліднику
Олександру ГЛАМАЗДІ

РЕЦЕНЗІЯ

доктора фізико-математичних наук, професора,
провідного наукового співробітника відділу молекулярної біофізики

ФТІНТ ім. Б.І. Веркіна НАН України,

Влади Анатоліївни ПАШИНСЬКОЇ

на дисертаційну роботу **Тимофія Юрійовича ПІДДУБНОГО**

«Структура комплексів 2D-наноматеріалів з біологічними молекулами», яка подається
на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю

104 «Фізика та астрономія»

(галузь знань 10 «Природничі науки»)

Актуальність теми дисертаційного дослідження

Дисертаційна робота Тимофія Юрійовича Піддубного присвячена вивченню структури та міжмолекулярних взаємодій у наносистемах, що складаються з двовимірних (2D) наночастинок дисульфиду молібдену (MoS_2) та біологічно важливих молекул, а саме – азотних основ нуклеїнових кислот та лікарських сполук. Бурхливий розвиток нанотехнологій та їх широке застосування в сучасних електроніці та медицині базуються на результатах значної кількості досліджень в різних галузях природничих наук, які пов'язані з розробкою та вивченням властивостей новітніх наноматеріалів. Особливий інтерес дослідників останнім часом викликають 2D наноматеріали, включно з дихальогенідами перехідних металів (MoS_2 , WS_2 та ін.), через унікальні фізико-хімічні властивості цих речовин та їх біосумісність. Зокрема MoS_2 , який характеризується високим коефіцієнтом співвідношення площі поверхні наночастинок до об'єму, а також ефективним поглинанням та фототермічним перетворенням в ближньому ІЧ спектральному діапазоні, вважається одним з найперспективніших наноматеріалів для направленої доставки високотоксичних ліків (наприклад, протиракових агентів) та для застосування в фототермічній та фотодинамічній терапії онкологічних захворювань. Разом з тим, незважаючи на велику увагу з боку науковців, особливості взаємодії біологічно активних молекул як з неущкодженою поверхнею наночастинок MoS_2 , так і з їх крайовими атомами або точковими дефектами, залишаються недостатньо дослідженими.

Базуючись на вищезазначеному, вважаю, що тематика дисертації Тимофія Піддубного щодо встановлення структури та фізичних характеристик наноконкомплексів частинок MoS_2 з

біомолекулами та ліками є актуальним та важливим напрямком досліджень сучасної нанобіофізики.

Загальна характеристика дисертації та аналіз отриманих у ній результатів

Дисертаційна робота Піддубного містить анотацію, перелік умовних позначень, вступ, чотири основні розділи, висновки, список використаної літератури та три додатки. Загальний обсяг роботи становить 162 сторінки. Бібліографічний опис охоплює 149 джерел.

У **вступній частині** дисертації Піддубного наведено стисле обґрунтування актуальності обраної теми, окреслено мету, дослідницькі завдання, об'єкт та предмет дослідження, а також використану методологію. Крім того, у вступі автор формулює наукову новизну та розкриває практичну цінність одержаних в роботі результатів, наводить відомості про публікації, особистий внесок та апробацію результатів дисертації.

Перший розділ дисертації (літературний огляд) присвячено аналізу наукової літератури за тематикою дослідження. Зокрема розглянуто сучасні уявлення про структурні особливості та фізичні властивості одношарових 2D дихалькогенідів перехідних металів (ДПМ) та їх біомедичні застосування. В розділі детально описано будову MoS_2 та структурні характеристики цього наноматеріалу в залежності від способу його отримання (напилення парів або ультразвукове розшарування). Відмічається, що саме наявність координаційно ненасичених атомів молібдену на краях наночастинок MoS_2 , які отримано за допомогою ультразвукового розшарування, є характерною особливістю, що надає 2D наночастинкам здатність вступати у хімічну взаємодію з біомолекулами. Методики отримання наноматеріалу MoS_2 визначають і характер утворення дефектів в моношаровому наноматеріалі. Також зазначено, що присутність дефектів на поверхні MoS_2 змінює електронну структуру поверхні і може істотно впливати на взаємодію наночастинок з адсорбованими молекулами. В цьому розділі дисертації зроблено аналіз досліджень комплексів за участю ДПХ квантово-механічними методами, та зазначено, що таке моделювання є складним завданням через значний розмір наночастинок і складність розрахунків перехідних металів.

Другий розділ дисертації присвячено детальному опису методів розрахункових досліджень структурних характеристик, стабільності та коливальних спектрів комплексів MoS_2 з біологічно активними молекулами. В цьому розділі обґрунтовано вибір квантово-механічних методів та найбільш оптимальних базисних наборів для розрахунків в рамках дисертаційного дослідження в вакуумному наближенні, а також описано вибір методу для урахування впливу водного оточення та методики аналізу кількісних характеристик координаційних зв'язків у досліджуваних наноконкомплексах.

У **третьому розділі** роботи безпосередньо викладено результати проведених здобувачем розрахунків змін в ІЧ та раманівських спектрах азотних основ нуклеїнових кислот через їхню взаємодії з наночастинками MoS_2 . Визначені квантово-механічними методами зміни в спектрах пропонується розглядатися в якості розрахункових спектральних маркерів взаємодій 2D наночастинок з цими біомолекулами. Ідентифіковані в ході моделювання індивідуальні спектральні маркери для кожної з досліджених азотних основ відповідають коливанням у ковалентно зв'язаних комплексах в діапазоні $1850\text{--}1500\text{ см}^{-1}$. Водночас у розрахованих ІЧ та раманівських спектрах не виявлено характеристичних коливань, притаманних стекінг-комплексам. Цей розділ дисертації також містить дані щодо впливу точкових дефектів MoS_2 на розраховані коливальні спектри комплексів наночастинок з аденіном і гуаніном. За результатами моделювання були встановлені типи взаємодій, що визначають стабільність комплексів MoS_2 з цими азотними основами, а саме координаційний зв'язок з поверхневим атомом молібдену, стекінг-взаємодія адсорбованих молекул із поверхнею атомів сірки наночастинок, а також слабкі водневі зв'язки. Дуже цікавими, на мій погляд, є результати щодо розрахунку внеску кожного типу взаємодії в загальну енергію взаємодії комплексів та характеристика ефектів переносу заряду в наноструктурах, що сформовані наночастинками MoS_2 з аденіном або гуаніном.

У **четвертому розділі** дисертації наведено результати DFT/M06-2X моделювання комплексів наночастинок MoS_2 з протираковим препаратом тегафуром та з противірусним агентом ламівудином. Розрахунки ковалентних та нековалентних комплексів здійснювалися як для неушкодженої структури наночастинок MoS_2 , так і для зразків із точковими дефектами поверхні. Розділ містить дані щодо розрахованих енергій взаємодії, структур наноконкомплексів та переносу заряду в них. Додатково викладено результати теоретичних розрахунків та аналіз ІЧ та раманівських спектрів для комплексів наночастинок з означеними ліками, що дозволило ідентифікувати розрахункові специфічні маркери взаємодії лікарських сполук із наночастинками. Оскільки моделювання здійснювалося як у вакуумі, так і з урахуванням водного оточення, то вдалося встановити вплив водного середовища на енергетичні параметри взаємодії та розраховані спектральні характеристики досліджуваних систем. Встановлено, що комплекси з неушкодженою поверхнею наночастинок, які стабілізуються за рахунок стекінг-взаємодій мають відносно низькі енергії взаємодії, які значно ослаблюються у водному середовищі. Водночас комплекси наночастинок з ліками, які стабілізуються координаційними зв'язками характеризуються значними енергіями взаємодії в діапазоні від -90 до -40 ккал/моль, та зберігають високу стабільність і в водному оточенні.

У **висновках** дисертаційної роботи узагальнено основні результати та положення, що винесено на захист.

Новизна та практичне значення результатів дисертаційної роботи, зв'язок з науковими програмами та темами

В дисертаційній роботі здобувача Піддубного за допомогою методів теоретичних досліджень отримано оригінальні та нові результати щодо структури та характеристики міжмолекулярних взаємодій в наноконплєксах MoS_2 з молекулами, що мають біологічне значення, а саме – з азотними основами нуклеїнових кислот та лікарськими сполуками тегафур та ламівудин. За допомогою сучасного квантово-механічного методу теорії функціоналу густини вперше встановлено механізми впливу координаційних зв'язків, водневих та стекінг-взаємодій на структурну стабільність і коливальні характеристики таких конплєксів.

Результати дисертації Піддубного мають суттєве фундаментальне й практичне значення, як для розвитку нанобіофізичної науки, так і для таких важливих практичних галузей як наномедичні технології та фармакологія. Зокрема, розраховані термодинамічні параметри, міжатомні відстані та індекси Віберга координаційних зв'язків в конплєксах наночастинок дисульфїду молїбдену з азотними основами нуклеїнових кислот та ліками ламівудин та тегафур дозволяють параметризувати силові поля для класичного молекулярно-динамічного моделювання великих біомолекулярних систем на поверхні наночастинок 2D наноматеріалів. Особливо хочу відзначити, що в дисертаційній роботі розрахунковими методами отриманий значний масив кількісних характеристик фізичних взаємодій в нанобіоконплєксах, який буде корисний експериментаторам, що працюють в галузі нанобіофізики для інтерпретації результатів експериментальних вимірювань. Встановлене в розрахунках ослаблення стекінг-взаємодії у водному середовищі та висока стабільність координаційного зв'язування досліджених ліків на дефектах чи краях частинок MoS_2 дозволяють припустити, що ефективність доставки тегафуру й ламівудину за допомогою MoS_2 можна підвищити через зменшення розміру наночастинок, яке забезпечує збільшення відносної частки крайових атомів Мо та дефектів. Визначені розрахункові спектральні маркери (зсуви частот та зміни інтенсивностей спектральних полос) взаємодії основ нуклеїнових кислот та ліків на їх основі з наноматеріалом MoS_2 , вказують на можливість пошуку таких маркерів в експериментальних дослідженнях, що важливо для подальшого практичного застосування наноплатформ MoS_2 в галузі спрямованої доставки ліків та генів.

Дослідження в рамках дисертаційної роботи «Структура конплєксів 2D-наноматеріалів з біологічними молекулами», виконувались у відділі молекулярної біофізики Фізико-технічного інституту низьких температур імені Б.І. Веркіна Національної академії наук

України, де я працюю провідним науковим співробітником, відповідно до планів науково-дослідних робіт інституту в рамках наступних наукових тем, затверджених Національною академією наук України: «Створення та дослідження фізичних властивостей наногібридів біологічних молекул з 1-D, 2-D та 3-D наноматеріалами» (2020 – 2022 рр.), «Наногібриди біомолекул, ліків з 2-D наноматеріалами: створення, дослідження фізичних властивостей та вивчення шляхів їх практичного використання» (2023 – 2025 рр.), «Нанобіогібриди, утворені одномірними або двомірними наноматеріалами з біомолекулами та ліками: створення, дослідження біофізичних властивостей та вивчення можливості їх застосування» (2026 – 2028 рр.). Отримані в рамках дисертації результати включені у звіти за означеними науковими темами та неодноразово доповідалися на семінарах та звітних конференціях ФТІНТ НАН України та на міжнародних фахових конференціях.

Достовірність та обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації

Достовірність висновків та положень дисертаційної роботи Тимофія Піддубного ґрунтується на застосуванні здобувачем в дослідженнях сучасних та надійних методів квантово-механічного моделювання: методу теорії функціоналу густини (DFT) з функціоналом M06-2X, методу збурень Меллера-Плессета другого порядку (MP2) з базисними наборами 6-31++G(d,p) та aug-cc-pVDZ; моделі поляризованого континууму (Polarizable Continuum Model (PCM), методу Мерца-Сінга-Колмана та методу обчислення натуральних орбіталей (NBO). Ці методи сьогодні широко використовуються в світовій науці для вивчення структури та стабільності комплексів наночастинок з біологічно активними молекулами як в вакуумному наближенні, так і в полярному середовищі, та показують високий ступень кореляції розрахункових даних з результатами експериментів, отриманих спектральними методами, мас-спектрометрією та іншими фізичними методами. Маю зазначити, що отримані в роботі Піддубного наукові розрахункові результати та зроблені на їх основі рекомендації гарно співвідносяться з сучасними даними інших дослідників.

Апробація та опублікування результатів дисертації

Основні результати дисертаційного дослідження пройшли фахове рецензування та опубліковані у статтях, що вийшли у міжнародному фаховому виданні, яке входить до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science: одна стаття – в журналі Q3, а ще одна – в журналі Q4. Це повністю задовольняє формальним вимогам щодо опублікування результатів дисертації на здобуття наукових ступенів, що викладено в чинному наказі МОН України № 1220 від 23.09.2019 (зі змінами). Матеріали дисертації неодноразово доповідалися

особисто здобувачем та обговорювалися на міжнародних наукових конференціях та опубліковані в 6 тезах доповідей в матеріалах цих конференцій.

Зазначений в тексті дисертації особистий внесок здобувача в дослідження та наукові публікації, який полягав в проведенні аналізу літературних даних, участі у проведенні розрахунків методами квантово-хімічного моделювання, в аналізі та обробці даних розрахунків та участі в підготовці наукових публікацій, свідчить про формування дисертанта як зрілого дослідника та добре опанування їм як сучасних методів теоретичних фізичних досліджень, так і навичок представлення наукових результатів.

Зауваження до дисертаційної роботи

При загальному позитивному враженні від дисертаційної роботи Тимофія Піддубного та отриманих в дослідженні наукових результатів, уважне вивчення тексту роботи дозволило сформулювати ряд зауважень, які наводяться нижче, та зазначити низку тверджень, які потребують уточнення.

Зауваження змістовного характеру

- У Анотації дисертації, у висновках до Розділів 3 та 4, а також у розділі Висновки дисертаційної роботи, де мова йде про ІЧ та раманівські спектри досліджених систем, про спектральні зміни, або спектральні маркери взаємодії наночастинок MoS_2 з молекулами азотних основ нуклеїнових кислот, або з ліками, варто було б для точності формулювань щодо отриманих наукових результатів додати слово «розраховані» («розраховані спектри», «розраховані спектральні зміни», або «розраховані спектральні маркери»). Це є важливим для уточнення, що спектральні дані, наведені в роботі, є результатом квантово-механічних розрахунків, які будуть в подальшому досліджуватися експериментальними методами ІЧ та раманівської спектроскопії.
- В Ключових словах дисертації присутні слова «ІЧ спектроскопія, раманівська спектроскопія», при цьому ці методи не наводяться серед Методів дисертаційного дослідження на стор.27, що викликає певне непорозуміння.
- В Розділі 1 (огляд літератури) було б варто викласти короткий огляд літературних даних щодо сучасного стану експериментальних (а не тільки розрахункових) досліджень взаємодії наночастинок ДПМ з біомолекулами та ліками. Тим більше, що Розділ 3 здобувач розпочинає вступом де зазначено: «Коливальна спектроскопія, зокрема інфрачервона (ІЧ) та раманівська спектроскопія, широко використовуються для характеристики адсорбції біомолекул на твердих поверхнях.» Літературні дані щодо експериментальних спектроскопічних досліджень систем наночастинок з біологічно активними молекулами, отримані експериментальними методами ІЧ та раманівською

спектроскопії, могли б також стати в нагоді при аналізі розрахункових спектральних даних в Розділах 3 та 4.

- У Розділі 2 (стор.56) у формулі 2.1 присутній одрук, оскільки енергія взаємодії в комплексі розраховується як різниця повної енергії комплексу та суми (а не різниці як записано в формулі 2.1 дисертації) повних енергій наночастинки та біомолекули.
- Розділ 3 дисертації присвячений аналізу розрахованих ІЧ та раманівських спектрів азотних основ нуклеїнових кислот, крім того ІЧ та раманівська спектроскопія згадуються в ключових словах дисертаційної роботи, але в Розділі 2 (методичний розділ) відсутній окремий опис ІЧ та раманівської спектроскопії (є згадування про ці методи в Розділі 1, пункт 1.3, але дуже коротке). Опис методів спектральних досліджень та їх застосування для вивчення наноматеріалів та їх комплексів в методичному розділі був би дуже корисним, на мій погляд, як для дисертації, так і для здобувача з точки зору висвітлення наукової інформації, яка може бути отримана зі спектральних досліджень (як теоретичних, так і експериментальних) наносистем 2D наноматеріалів з біомолекулами.
- Назва Розділу 3, на мою думку, потребує уточнення, щоб більш чітко вказати, що мова в тексті йде про ІЧ та раманівські спектральні маркери взаємодії, що отримані методами квантово-механічних розрахунків. Крім того, в Розділі 3 мені не вистачило більш детального порівняння результатів, отриманих в дисертації щодо взаємодії піримідинових та пуринових основ нуклеїнових кислот з неущкодженими нанопластинками MoS_2 з результатами попередніх досліджень, викладених в роботі [69].
- У розділі Висновки, зокрема, у висновку 4 та висновку 6, вважаю, було б варто підкреслити, що встановлені (ідентифіковані) спектральні маркери взаємодії MoS_2 з біомолекулами та ліками є спектральними змінами, що визначені за результатами квантово-механічних розрахунків.

Грамотичні та стилістичні зауваження до тексту

- Стор. 3 – невірний відмінок слова «одношаровий», а також невірним, на мій погляд, є використання слова «молекула» у фразі «двовимірним молекулам ДПМ».
- Стор. 32 – В описі структури та обсягу дисертації сказано, що дисертація містить три оригінальні розділи, хоча в дисертації присутні Вступ, чотири розділи та Висновки. Помилково вказаний також загальний обсяг сторінок дисертації.
- Стор. 57 – Перше речення Висновків до Розділу 2 має стилістичні помилки (явно загублено слово).

На стор. 106 знайшла незнайомий для мене термін «пролік», який, вочевидь, є калькою з англійської мови: «тегафур є *проліком* 5-фторурацилу».

Наведені зауваження не знижують загальної наукової цінності результатів дисертаційного дослідження, але можуть бути враховані здобувачем при подальшому розвитку теми та підготовці наукових праць. В якості загальної *рекомендації* щодо подальших досліджень за темою дисертації я б порадила здобувачу перевірити за допомогою експериментальних методів (методами спектроскопії, мас-спектрометрії тощо) основні висновки дисертації стосовно розрахованих спектральних маркерів взаємодії наночастинок з біомолекулами та дослідженими ліками.

Загальний висновок та оцінка дисертації.

Дисертаційна робота Тимофії Юрійовича Піддубного виконана на належному теоретико-методологічному рівні, є цілісною і завершеною. Тема дисертації є актуальною, а отримані оригінальні наукові результати мають фундаментальне та практичне значення. Структура тексту дисертації є логічною, матеріал викладений послідовно грамотною українською мовою. Результати дисертаційної роботи достатньо повно викладено в опублікованих наукових працях. Дисертаційна робота «Структура комплексів 2D-наноматеріалів з біологічними молекулами» відповідає вимогам, що містяться в постанові Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 «Про затвердження порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціальної вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», зі змінами, внесеними постановами КМ № 341 від 21.03.2022 р., № 502 від 19.05.2023, № 507 від 03.05.2024 р., а її автор Тимофій Юрійович Піддубний заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 10 - «Природничі науки» за спеціальністю 104 - «Фізика та астрономія».

Рецензент:

Провідний науковий співробітник
відділу молекулярної біофізики
ФТІНТ ім. Б.І. Веркіна НАН України,
доктор фіз.-мат. наук, професор

Влада Пашинська

Влада ПАШИНСЬКА

Підпис В.А. Пашинської засвідчую

Т.В.О. Вченого секретаря

ФТІНТ ім. Б.І. Веркіна НАН України

канд. фіз.-мат. наук



Любов Буравцева

Любов БУРАВЦЕВА