

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

РЕЦЕНЗІЯ

**кандидата фізико-математичних наук, старшого дослідника, старшого
наукового співробітника відділу магнетизму Фізико-технічного інституту
низьких температур ім. Б.І. Веркіна НАН України**

Песчанського Олексія Валентиновича

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 дослідження.

Актуальність дисертаційної роботи Т.Ю. Піддубного визначається активним розвитком досліджень двовимірних наноматеріалів та перспективами їх застосування у біосенсориці, наномедицині й системах доставки лікарських речовин. Особливий інтерес у цьому напрямі становить дисульфід молібдену MoS_2 , фізико-хімічні властивості якого, зокрема особливості електронної будови, значна питома поверхня та наявність активних крайових структур і поверхневих дефектів, створюють передумови для взаємодії з біологічно активними молекулами.

Наукова актуальність роботи полягає в необхідності поглиблення молекулярного розуміння механізмів взаємодії MoS_2 з основами нуклеїнових кислот та лікарськими молекулами. Особливо важливим є встановлення ролі поверхневих дефектів у формуванні координаційних зв'язків, визначення внеску різних типів взаємодій у стабілізацію комплексів та встановлення пов'язаних із цими процесами змін електронної структури й коливальних спектрів.

Важливим аспектом актуальності є також дослідження розрахункових ІЧ та раманівських спектральних проявів взаємодії. Отримання теоретично обґрунтованих спектральних характеристик може сприяти інтерпретації експериментальних спектрів та ідентифікації молекулярних змін, що відбуваються при взаємодії біомолекул із поверхнею MoS_2 . Додаткову актуальність роботі надає врахування впливу водного середовища, оскільки

саме в умовах водної фази реалізується значна частина потенційних біомедичних застосувань досліджуваних наноконструкцій.

Актуальність прикладного аспекту роботи пов'язана з можливістю використання встановлених закономірностей при розробленні модельних біосенсорних систем та дослідженні MoS_2 як потенційного наноматеріалу для зв'язування лікарських молекул. При цьому отримані теоретичні результати доцільно розглядати передусім як молекулярно-рівневу основу для подальших експериментальних і молекулярно-динамічних досліджень.

Таким чином, обрана тема дисертації є актуальною як у фундаментальному, так і в прикладному аспектах. Робота спрямована на вирішення конкретної наукової проблеми, пов'язаної з встановленням структурно-енергетичних та спектральних закономірностей взаємодії біологічно активних молекул із бездефектною та дефектною поверхнею MoS_2 , що відповідає сучасним напрямкам розвитку фізики наносистем та нанобіомедицини.

Публікації у наукових журналах

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).

Структура дисертації та основні результати

Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку використаних джерел.

У вступі обґрунтовано актуальність дослідження взаємодії дисульфиду молібдену MoS_2 з біологічно активними молекулами, визначено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, наведено використані методи, сформульовано наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, а також наведено відомості про публікації та апробацію результатів роботи.

У першому розділі наведено огляд літературних даних щодо структури, властивостей і дефектності двовимірних дихальогенідів перехідних металів, зокрема MoS_2 . Розглянуто особливості будови поверхні та країв моношарового MoS_2 , роль координаційно ненасичених атомів молібдену у взаємодії з біомолекулами, а також вплив методів отримання матеріалу на формування поверхневих дефектів. Проаналізовано основні типи дефектів, зокрема вакансії атомів сірки та дефекти заміщення. Окрему увагу приділено застосуванню MoS_2 та інших 2D-матеріалів у біосенсоріці, медицині та системах доставки лікарських речовин. Проведено аналіз наявних квантово-механічних

досліджень взаємодії MoS_2 з біомолекулами та обґрунтовано необхідність подальшого систематичного дослідження структурних, енергетичних та спектральних характеристик таких комплексів.

У другому розділі описано методичні підходи до квантово-механічного моделювання досліджуваних систем. Застосовано методи теорії функціоналу густини, зокрема функціонал M06-2X, метод MP2, ефективні потенціали для атомів перехідних металів, а також модель поляризованого континууму для врахування впливу водного середовища. Описано підходи до врахування енергії нульових коливань і похибки суперпозиції базисних наборів. Для характеристики природи координаційної взаємодії використано NBO-аналіз та індекси зв'язку Віберга, а для оцінки перерозподілу електронної густини — аналіз атомних зарядів. Наведено методики розрахунку та аналізу ІЧ і раманівських спектрів.

Третій розділ присвячено квантово-механічному дослідженню взаємодії основ нуклеїнових кислот із MoS_2 та її проявів у коливальних спектрах. Встановлено структурні та енергетичні характеристики комплексів, проаналізовано зміни ІЧ- і раманівських спектрів окремих молекул та відповідних комплексів із MoS_2 . Виявлено характерні спектральні зміни, пов'язані передусім із фрагментами молекул, безпосередньо залученими до координаційних і водневих взаємодій. Окремо досліджено комплекси аденіну та гуаніну з дефектними фрагментами MoS_2 , що містять дефекти Mo_s і V_{2s} . Показано, що утворення координаційних зв'язків, стекінгу та водневих зв'язків визначає стабільність досліджуваних комплексів. Проведено аналіз індексів зв'язку Віберга, перенесення заряду та змін електронної структури молекул при комплексоутворенні. Визначено характерні спектральні прояви, які можуть бути використані для ідентифікації взаємодії біомолекул із поверхнею MoS_2 .

У четвертому розділі досліджено комплекси MoS_2 з молекулами лікарських препаратів тегафур і ламівудин. Розглянуто взаємодію молекул із бездефектною та дефектною поверхнею MoS_2 , встановлено структури й енергетичні характеристики комплексів, а також проаналізовано параметри перенесення заряду та коливальні спектри. Показано, що на бездефектній поверхні комплекси переважно стабілізуються стекінговими взаємодіями, тоді як на дефектних ділянках можливе утворення значно сильніших координаційних зв'язків. Досліджено вплив водного середовища на енергії взаємодії та спектральні характеристики комплексів. Отримані результати використано для оцінки можливості застосування MoS_2 як наноматеріалу для зв'язування та потенційної доставки досліджуваних лікарських молекул, а також як вихідних даних для подальшого молекулярно-динамічного моделювання.

У висновках узагальнено основні результати роботи. Встановлено закономірності формування та стабілізації комплексів MoS_2 з основами

нуклеїнових кислот і лікарськими молекулами, визначено роль поверхневих дефектів та різних типів міжмолекулярних взаємодій, охарактеризовано зміни електронної структури й коливальних спектрів комплексів. Отримані результати мають фундаментальне значення для розуміння молекулярних механізмів взаємодії біомолекул із дефектними поверхнями MoS_2 та можуть бути використані при розробленні спектроскопічних методів дослідження 2D-наноматеріалів, біосенсорних систем і перспективних наноматеріалів для доставки лікарських речовин.

Оцінка наукової новизни

Наукова новизна дисертаційної роботи Т.Ю. Піддубного визначається насамперед комплексним теоретичним дослідженням молекулярних механізмів взаємодії дисульфиду молібдену MoS_2 з основами нуклеїнових кислот та лікарськими молекулами із застосуванням квантово-механічних методів.

До найбільш суттєвих результатів, що мають ознаки наукової новизни, слід віднести встановлення структурних та енергетичних характеристик комплексів MoS_2 з аденіном, гуаніном, урацилом, тиміном, цитозином, тегафуром і ламівудином, а також визначення характеру взаємодій, які забезпечують їх стабілізацію. Показано, що для бездефектної поверхні істотну роль відіграють стекінг взаємодії, тоді як на дефектних ділянках MoS_2 можуть формуватися значно сильніші координаційні зв'язки з адсорбованими молекулами.

Науковий інтерес становить встановлення впливу конкретних типів поверхневих дефектів — Mo_S та $\text{V}_{2\text{S}}$ на структуру, енергетику та електронні характеристики комплексів. Отримані результати дають змогу пов'язати наявність координаційно ненасичених атомів молібдену з можливістю формування донорно-акцепторних взаємодій із функціональними групами біомолекул.

Новим елементом роботи є також комплексне дослідження електронних проявів комплексоутворення із застосуванням NBO-аналізу, індексів зв'язку Віберга та аналізу атомних зарядів. Це дозволило кількісно охарактеризувати зміни електронної структури молекул при взаємодії з поверхнею MoS_2 та встановити наявність перенесення заряду між компонентами комплексів.

Наукову новизну становить також дослідження впливу водного середовища на енергетичні та спектральні характеристики комплексів. Встановлено, що сольватаційні ефекти істотно змінюють енергетику взаємодії, причому характер такого впливу залежить від типу взаємодії та структури комплексу.

У сукупності результати роботи розширюють сучасні уявлення про молекулярні механізми взаємодії біомолекул із бездефектною та дефектною поверхнею MoS_2 та встановлюють зв'язок між типом поверхневого дефекту,

характером хімічної взаємодії, перерозподілом електронної густини та спектральними проявами комплексоутворення.

Загалом наукову новизну дисертації можна оцінити як таку, що полягає не лише в отриманні нових числових характеристик окремих комплексів, а передусім у встановленні взаємозв'язку між структурою та дефектністю поверхні MoS_2 , типом взаємодії з біомолекулами, електронною перебудовою комплексів та їх спектральними проявами. Саме комплексність такого підходу є однією з найбільш вагомих складових наукової новизни роботи.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та їх достовірність.

Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків дисертаційної роботи визначається, передусім, відповідністю застосованого методичного апарату поставленим меті та сформульованим завданням дослідження. Для встановлення структурних, енергетичних, електронних і спектральних характеристик досліджуваних комплексів автором використано комплекс сучасних квантово-механічних методів, зокрема метод теорії функціоналу густини з функціоналом M06-2X, метод MP2, ефективні потенціали ядер, модель поляризованого континууму для врахування впливу водного середовища, а також NBO-аналіз, індекси зв'язку Віберга та аналіз атомних зарядів.

Обґрунтованість отриманих результатів забезпечується комплексним характером дослідження. Аналіз стабільності комплексів здійснюється не лише за їхніми енергетичними характеристиками, а й з урахуванням геометричних параметрів, характеру міжмолекулярних взаємодій, перенесення електронної густини та змін коливальних характеристик. Такий взаємодоповнювальний підхід дозволяє пов'язати енергетичні характеристики комплексів із конкретними структурними та електронними змінами.

Обґрунтованим є також дослідження двох типів дефектів поверхні MoS_2 — Mo_S та $\text{V}_{2\text{S}}$. Їх порівняння з бездефектною поверхнею дозволяє простежити вплив дефектності на характер і силу взаємодії з біомолекулами. Показані відмінності між стекінговою взаємодією на бездефектній поверхні та утворенням сильніших координаційних зв'язків на дефектних ділянках логічно узгоджуються з особливостями координаційного оточення поверхневих атомів молибдену.

Важливим позитивним аспектом є врахування впливу водного середовища. Зіставлення результатів, отриманих у вакуумному наближенні та з використанням моделі сольватації, дозволяє оцінити вплив полярного середовища на енергетику досліджуваних взаємодій і не обмежувати висновки лише умовами ізолюваної системи.

Додатковим фактором, який визначає рівень достовірності, є вибір розрахункового рівня DFT та базисних наборів для систем, що містять

перехідний метал. У зв'язку з цим особливо важливим є наведене автором методичне обґрунтування вибору розрахункових методів та параметрів.

У цілому наукові положення та висновки дисертаційної роботи є логічно пов'язаними з отриманими результатами та відповідають поставленій меті й завданням. Використання взаємодоповнювальних квантово-механічних методів, комплексний аналіз структурних, енергетичних, електронних і спектральних характеристик, а також порівняння бездефектних і дефектних моделей MoS_2 забезпечують належний рівень обґрунтованості та достовірності основних результатів роботи. Зазначені обмеження переважно визначають межі кількісного поширення результатів і не заперечують їхньої цінності для дослідження молекулярних механізмів взаємодії MoS_2 з біологічно активними молекулами.

Зауваження та рекомендації до дисертаційної роботи

Поряд із позитивною оцінкою дисертаційної роботи вважаю за доцільне висловити такі зауваження та побажання:

1. Запропоновані спектральні маркери мають перспективне значення, однак їх експериментальна верифікація у подальших дослідженнях могла б додатково посилити доказовість окремих кількісних висновків.

2. Використання фрагментів MoS_2 , окремих типів точкових дефектів та континуальної моделі водного середовища не охоплює всієї складності реальної поверхні наноматеріалу та його оточення. Зокрема, РСМ не враховує специфічної взаємодії окремих молекул води з поверхнею та адсорбованими молекулами. Тому отримані кількісні характеристики доцільно розглядати насамперед як характеристики досліджених модельних систем з урахуванням меж застосовності використаних моделей.

3. Вибір саме дефектів Mo_S та $\text{V}_{2\text{S}}$ як модельних точкових дефектів поверхні MoS_2 потребує додаткового обґрунтування з точки зору їх поширеності в реальних зразках. Цікавим було б також обговорення того, наскільки встановлені закономірності можуть бути поширені на інші типи поверхневих дефектів.

4. Практичні висновки щодо перспектив використання MoS_2 як носія лікарських речовин ґрунтуються переважно на розрахованих енергіях взаємодії. Водночас ефективність систем доставки лікарських засобів визначається також кінетикою сорбції та десорбції, стабільністю нанокомплексів, біосумісністю, транспортними властивостями та іншими чинниками. Тому відповідні положення доцільно трактувати як теоретичне підґрунтя для подальших досліджень, а не як безпосереднє підтвердження ефективності систем доставки.

5. У подальших дослідженнях було б доцільним зіставлення отриманих результатів із даними для споріднених дихалькогенідів перехідних металів. Це

дозволило б додатково оцінити відповідність модельних розрахунків реальним структурним та спектральним характеристикам матеріалу.

Зазначені зауваження мають переважно дискусійний і методичний характер та не заперечують основних наукових результатів дисертаційної роботи. Їх урахування сприяло б подальшому підвищенню обґрунтованості інтерпретації отриманих результатів та чіткості формулювання меж їх застосовності.

Загальний висновок та оцінка дисертації

Дисертаційна робота Т.Ю. Піддубного «Структура комплексів 2D-наноматеріалів з біологічними молекулами» присвячена актуальній науковій проблемі встановлення молекулярних механізмів взаємодії дисульфиду молібдену MoS_2 з біологічно активними молекулами, зокрема основами нуклеїнових кислот та лікарськими препаратами тегафуром і ламівудином. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням комплексу квантово-механічних розрахункових методів.

До найбільш вагомих результатів дисертації належать встановлення структурних та енергетичних характеристик комплексів MoS_2 з досліджуваними молекулами, визначення ролі стекінгу, водневих і координаційних зв'язків у стабілізації комплексів, дослідження впливу точкових дефектів поверхні MoS_2 на характер взаємодії, аналіз перенесення заряду та електронної перебудови, а також встановлення спектральних проявів комплексоутворення в ІЧ- та раманівських спектрах.

Суттєвим результатом роботи є встановлення ролі дефектних ділянок поверхні MoS_2 у формуванні координаційних зв'язків із біомолекулами. Одержані результати дозволяють пов'язати структурні особливості поверхні наноматеріалу з енергетикою комплексоутворення та змінами електронних і коливальних характеристик досліджуваних систем. Важливим є також врахування впливу водного середовища, що підвищує релевантність отриманих результатів для потенційних біомедичних застосувань.

Позитивної оцінки заслуговує комплексність проведеного дослідження. Поєднання структурного, енергетичного, електронного та спектрального аналізу дозволило отримати взаємопов'язану характеристику досліджуваних нанобіокомплексів. Результати роботи мають наукове значення для розвитку уявлень про взаємодію біологічних молекул із поверхнями двовимірних наноматеріалів та можуть бути використані як теоретична основа для подальших експериментальних досліджень, розвитку біосенсорних систем і моделювання наноматеріалів для доставки лікарських речовин.

Враховуючи актуальність, наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, вважаю, що дисертаційна робота Т.Ю. Піддубного

«Структура комплексів 2D-наноматеріалів з біологічними молекулами», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії, **відповідає вимогам** наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» зі змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019 та постанові КМ України № 44 від 12.01.2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», з останніми змінами, внесеними постановою КМ № 507 від 03.05.2024 р., а її автор Піддубний Тимофій Юрійович **заслуговує** на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 104 – Фізика та астрономія.

Рецензент:

Старший науковий співробітник відділу магнетизму
Фізико-технічного інституту низьких
температур ім. Б.І. Веркіна НАН України,
кандидат фіз.-мат. наук, ст. дослідник

 Олексій ПЕССЧАНСЬКИЙ

Підпис Песчанського О.В. засвідчую:

Т.В.О. Вченого секретаря
ФТІНТ ім. Б.І. Веркіна НАН України,
канд. фіз.-мат. наук



 Любов БУРАВЦЕВА