

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

ВІДГУК

офіційного опонента, кандидата фізико-математичних наук, старшого дослідника,
завідувачки науково-дослідної лабораторії Електронно-оптичних процесів
фізичного факультету Київського національного університету імені Тараса
Шевченка,

Антоніни Прокопіївни НАУМЕНКО

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 дисертаційної роботи та її зв'язок з науковими програмами, планами, темами

Двовимірні дихалькогеніди перехідних металів належать до класу низьковимірних матеріалів, інтерес до яких зумовлений поєднанням особливостей їхньої електронної структури, значної питомої поверхні та можливості цілеспрямованої модифікації фізичних і хімічних властивостей. Одним із найбільш досліджуваних представників цього класу є дисульфід молібдену MoS_2 . Поряд із фундаментальним інтересом до його електронних та коливальних властивостей значна увага приділяється можливостям використання MoS_2 у сенсорних системах та як складової нанобіогібридних матеріалів.

Для таких застосувань принципово важливим є розуміння на молекулярному рівні механізмів взаємодії поверхні, країв та дефектних центрів MoS_2 з органічними і біологічними молекулами. Залежно від структури наноматеріалу та молекули можуть реалізовуватися дисперсійні взаємодії, водневі та координаційні зв'язки, які істотно відрізняються за енергією та впливом на електронну і коливальну структуру комплексу. Тому встановлення зв'язку між структурою комплексу, природою міжмолекулярної взаємодії та її проявами в ІЧ- і раманівських спектрах становить актуальне завдання фізики молекулярних і наносистем.

Саме цій проблематиці присвячена дисертаційна робота Т. Ю. Піддубного, в якій методами квантової хімії досліджено комплекси MoS_2 з основами нуклеїнових кислот, а також з лікарськими препаратами тегафуром і ламівудином. Особливу увагу приділено порівнянню нековалентної взаємодії з неущкодженою

поверхнею MoS_2 та координаційної взаємодії за участю крайових і дефектних центрів, а також пошуку їх спектральних проявів. Така постановка задачі має як фундаментальне значення для розуміння взаємодії молекул із двовимірними матеріалами, так і прикладний інтерес для подальших досліджень біосенсорних систем і нанобіогібридів.

Дослідження виконувалися у відділі молекулярної біофізики ФТІНТ ім. Б.І. Веркіна НАН України в межах трьох відомчих тем: «Створення та дослідження фізичних властивостей наногібридів біологічних молекул з 1-D, 2-D та 3-D наноматеріалами» (№ 0120U100157, БФ 18-9, 2020 – 2022 рр.); «Наногібриди біомолекул, ліків з 2-D наноматеріалами: створення, дослідження фізичних властивостей та вивчення шляхів їх практичного використання» (№ 0123U100628, БФ 18-10, 2023–2025 рр.); «Нанобіогібриди, утворені одновірними або двовірними наноматеріалами з біомолекулами та ліками: створення, дослідження біофізичних властивостей та вивчення можливості їх застосування» (№ 0126U001857, БФ 18-11, 2026–2028 рр.).

Таким чином, тема дисертаційної роботи є актуальною, а її спрямованість відповідає сучасній проблематиці фізики низьковимірних систем, молекулярної спектроскопії та нанобіофізики.

Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту

Дисертаційна робота має загальний обсяг 158 сторінок, містить 26 рисунків, 22 таблиці та список із 149 використаних джерел. Робота складається зі вступу, оглядового розділу, розділу, присвяченого методам розрахунку, двох розділів з оригінальними результатами, загальних висновків та додатків.

У вступі обґрунтовано вибір теми, сформульовано мету та завдання дослідження, визначено об'єкт, предмет і методи дослідження, наведено положення наукової новизни та практичне значення результатів, особистий внесок здобувача, відомості про апробацію та публікації.

У першому розділі наведено огляд літератури щодо структури об'ємного та одношарового MoS_2 , методів його одержання, структури країв і точкових дефектів, міжмолекулярних комплексів дихальогенідів перехідних металів, застосування цих матеріалів у біосенсориці та медицині, а також основ ІЧ- і раманівської спектроскопії MoS_2 . Огляд дозволяє окреслити коло задач, що розв'язуються в дисертації, та обґрунтувати необхідність теоретичного дослідження взаємодії MoS_2 з біологічними молекулами.

У другому розділі викладено методологію квантово-хімічних розрахунків. Основні розрахунки виконано методом DFT із використанням функціоналу M06-2X та комбінованих базисних наборів; для конформаційного аналізу лікарських молекул використано також метод MP2. Розглянуто вибір скінченного фрагмента $\text{Mo}_{27}\text{S}_{54}$ як моделі MoS_2 , методику пошуку структур комплексів, урахування поправок на енергію нульових коливань і суперпозицію базисних наборів, моделювання водного середовища в континуальному наближенні, а також методи аналізу електронної структури та розрахунку коливальних спектрів.

Третій розділ, який містить, на мою думку, найбільш цікаві фундаментальні результати роботи, присвячено ІЧ- і раманівським спектрам комплексів MoS_2 з основами нуклеїнових кислот. Автор послідовно зіставляє стекінг- і

координаційно зв'язані комплекси та аналізує зміни частот, ІЧ-інтенсивностей і раманівських активностей. Показано, що утворення координаційних зв'язків може супроводжуватися значними частотними зсувами та змінами інтенсивності коливань тих молекулярних фрагментів, які безпосередньо беруть участь у взаємодії.

Важливою частиною цього розділу є дослідження ролі точкових дефектів MoS та $\text{V}_{2\text{S}}$ у взаємодії аденіну і гуаніну з MoS_2 . Аналіз оптимізованих структур дозволяє простежити залежність можливості утворення координаційного зв'язку від геометрії дефектного центра та будови молекули. Позитивною рисою роботи є виконання додаткових модельних розрахунків для пояснення окремих виявлених закономірностей, зокрема аналізу залежності взаємодії від геометрії координаційного центра та відстані молекули від поверхні.

У четвертому розділі підхід поширено на більш складні й конформаційно рухливі молекули тегафуру та ламівудину. Проведено конформаційний аналіз цих молекул, досліджено їх комплекси з неушкодженим MoS_2 та моделями, що містять точкові дефекти, визначено структури й енергії взаємодії та розраховано ІЧ- і раманівські спектри. Окремо проаналізовано вплив водного середовища. Результати показують істотну різницю між слабким зв'язуванням із неушкодженою поверхнею та значно сильнішою координаційною взаємодією з реакційними центрами MoS_2 .

Загалом матеріал дисертації викладено послідовно, а результати структурного, енергетичного та спектрального аналізу взаємно доповнюють один одного.

Наукова новизна отриманих результатів

До найбільш вагомих результатів дисертаційної роботи слід віднести систематичне теоретичне дослідження ІЧ- та раманівських спектрів комплексів MoS_2 з основами нуклеїнових кислот при різних механізмах їх зв'язування.

Для дослідженої серії молекул встановлено характерні відмінності спектральної відповіді стекінг- та координаційно зв'язаних комплексів. Показано значне зменшення інтенсивності коливальних смуг при стекінг-взаємодії з неушкодженою поверхнею MoS_2 та значні зміни частот і інтенсивностей при утворенні координаційних зв'язків. Для основ нуклеїнових кислот запропоновано спектральні ознаки, які можуть бути використані для ідентифікації характеру взаємодії з MoS_2 .

Встановлено вплив точкових дефектів MoS та $\text{V}_{2\text{S}}$ на структуру і стабільність комплексів аденіну та гуаніну і показано можливість утворення координаційних зв'язків за участю дефектно-індукованих реакційних центрів.

Для тегафуру та ламівудину проведено конформаційний пошук та систематично досліджено комплекси з неушкодженим і дефектним MoS_2 у вакуумі та з урахуванням водного середовища. Показано різний вплив полярного оточення на слабкі нековалентні та координаційно зв'язані комплекси.

У сукупності отримані результати розширюють уявлення про зв'язок між локальною структурою MoS_2 , характером взаємодії з молекулою та змінами її коливального спектра.

Ступінь обґрунтованості та достовірності отриманих результатів

Достовірність результатів забезпечується використанням сучасних квантово-хімічних методів та послідовним застосуванням обраної розрахункової схеми до серій споріднених систем. Структури комплексів оптимізувалися з різних початкових конфігурацій, а характер стаціонарних точок контролювався розрахунками гармонійних частот.

При визначенні енергій взаємодії враховувалися поправки на енергію нульових коливань та похибку суперпозиції базисних наборів. Для конформаційно рухливих лікарських молекул результати розрахунків зіставлялися на різних рівнях теорії. Вплив водного оточення враховувався в рамках континуальної моделі.

На користь обґрунтованості зроблених висновків свідчить також внутрішня узгодженість структурних, енергетичних і спектральних характеристик. Особливо переконливими є ті частини роботи, де для перевірки запропонованої інтерпретації автор виконує додаткові розрахункові експерименти, а не обмежується аналізом однієї оптимізованої структури.

Водночас скінченний кластерний характер моделі MoS_2 та використання континуального опису розчинника визначають природні межі кількісного перенесення отриманих результатів на реальні макроскопічні або біологічні системи. Ці обмеження не заперечують встановлених у роботі закономірностей, але мають враховуватися при їх інтерпретації.

Теоретичне та практичне значення результатів

Теоретичне значення дисертації полягає у встановленні закономірностей формування комплексів біологічно важливих молекул з різними структурними ділянками MoS_2 та зв'язку між природою міжмолекулярної взаємодії й коливально-спектральною відповіддю молекул.

Практичний інтерес становлять передбачені спектральні ознаки комплексоутворення, які можуть бути використані при постановці та інтерпретації подальших експериментальних ІЧ- і раманівських досліджень. Розраховані структурні та енергетичні характеристики можуть також бути корисними при побудові складніших моделей нанобіогібридних систем та параметризації силових полів для молекулярно-динамічного моделювання.

Результати щодо ролі крайових і дефектних центрів можуть бути використані при цілеспрямованому виборі способу одержання та модифікації MoS_2 для досліджень його комплексів із біомолекулами та лікарськими сполуками. При цьому перехід від результатів модельних розрахунків до конкретних рекомендацій для біомедичних застосувань потребує врахування додаткових факторів, про що йтиметься нижче.

Повнота викладу результатів дисертації в опублікованих працях та апробація

Основні результати дисертаційної роботи представлено у трьох наукових статтях, пов'язаних із дослідженням комплексів MoS_2 з піримідиновими основами, тегафуром і ламівудином, а також аденіном і гуаніном. Дві статті

«Tegafur and lamivudine complexes with MoS₂: Structures, interaction energies, and vibrational spectra», «IR and Raman markers of the interactions between MoS₂ and pyrimidine bases» опубліковано в журналі «Low Temperature Physics» (2024 та 2026 pp.), третя робота – «Defect-induced metal-nucleobase coordination on monolayer MoS₂ and its vibrational fingerprints» на момент підготовки документів зазначена як прийнята до друку в «Chemical Physics Letters». В анотації наведено також шість тез міжнародних конференцій 2023 – 2026 років. Тематика публікацій відповідає основним оригінальним результатам дисертаційної роботи. Матеріали роботи апробовано на міжнародних конференціях Condensed Matter & Low Temperature Physics та NANOBIOPHYSICS: Fundamental and Applied Aspects.

Особистий внесок здобувача полягає у проведенні квантово-хімічних розрахунків, аналізі структурних, енергетичних та спектральних характеристик досліджуваних систем, обробці та представленні отриманих результатів і участі у підготовці публікацій.

Зауваження та дискусійні положення

Поряд із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи вважаю за необхідне висловити такі зауваження та поставити низку дискусійних питань.

1. Літературний огляд має певний дисбаланс у викладенні матеріалу. Значну увагу приділено методам одержання MoS₂ та загальним положенням коливальної спектроскопії, тоді як фундаментальні особливості електронної та коливальної структури моношару MoS₂, його симетрії, природи поверхневих і дефектних станів, безпосередньо важливі для інтерпретації результатів наступних розділів, розглянуто надто стисло. Зокрема, у §1.1.1 (с. 35 – 36) електронна структура MoS₂ описується через sd⁵-гібридизацію атомів Mo та sp³-гібридизацію поверхневих атомів S із локалізованою неподіленою електронною парою, спрямованою від поверхні. Такий опис потребує додаткового фізичного обґрунтування для кристалічної системи з делокалізованими електронними станами з урахуванням симетрії та зонної структури моношару.

2. Вибір фрагмента Mo₂₇S₅₄ як моделі одношарового MoS₂ є принциповим для всіх подальших результатів роботи. У розділі 2 (с. 53 – 54) автор зазначає, що цей фрагмент є достатньо великим для мінімізації крайових ефектів у зоні взаємодії, однак кількісної перевірки збіжності структурних, електронних або енергетичних характеристик центральної області зі збільшенням розміру фрагмента не наведено. Це питання набуває додаткового значення з огляду на те, що оптимізована структура формальної симетрії D_{3h} має шість уявних частот і для одержання мінімуму потребує зниження симетрії. Тому бажано було б детальніше обґрунтувати, якою мірою властивості використаної моделі визначаються її скінченним розміром та крайовими ефектами.

3. У §3.3 (с. 99 – 101) зменшення ІЧ-інтенсивності в стекінг-комплексах пояснюється зменшенням зміни дипольного моменту молекули при коливанні. Таке пояснення є фізично обґрунтованим для ІЧ-поглинання. Проте аналогічне зменшення раманівської активності потребує окремого пояснення, оскільки раманівська активність визначається зміною поляризованості за нормальною координатою. Крім того, у четвертому розділі (с. 124) зазначено, що ІЧ-інтенсивність пропорційна четвертому степеню зміни дипольного моменту, що є

некоректним: у гармонійному наближенні вона визначається квадратом похідної дипольного моменту за нормальною координатою.

4. Деякі висновки роботи сформульовані ширше, ніж це безпосередньо випливає з проведених розрахунків. Так, у §3.3 (с. 99 – 100), висновках до розділу 3 (с. 103 – 104) та загальних висновках (с. 132) зменшення інтенсивності спектрів, встановлене для п'яти досліджених основ нуклеїчових кислот – аденіну, гуаніну, цитозину, тиміну та урацилу, названо загальною характеристикою *всіх* біомолекул, а відповідний ефект – *універсальним* спектральним маркером. Встановлена закономірність є переконливою для дослідженої серії сполук, однак її поширення на всі біомолекули потребує дослідження значно ширшого кола систем. Аналогічно, у висновках до розділу 3 (с. 104 – 105) та загальному висновку 4 (с. 133) зроблено твердження, що *тільки* дефекти Mo_s та $\text{V}_{2\text{s}}$ створюють можливість утворення координаційних зв'язків з біомолекулами, хоча в роботі розглянуто лише ці два типи точкових дефектів. Коректніше, на мій погляд, обмежити ці твердження класом *досліджених* молекул та *розглянутих* моделей дефектів.

5. Практичні рекомендації, наведені у висновках до розділу 3 (с. 105) та загальних висновках (с. 134), щодо використання фрагментів MoS_2 мінімального розміру для збільшення частки крайових атомів Mo та одержання максимальної густини дефектів Mo_s виходять за межі безпосередньо виконаних розрахунків. У роботі не досліджувалася залежність властивостей комплексів від розміру наночастинок або концентрації дефектів. Крім того, для систем доставки лікарських речовин розмір наночастинок визначає не лише ефективність зв'язування, але й їх біологічну активність, токсичність, транспорт і можливість вивільнення препарату. Тому в цьому контексті доцільніше говорити про пошук *оптимального*, а не мінімального розміру наночастинок.

З огляду на значну увагу, приділену в роботі теоретичному прогнозуванню спектральних маркерів взаємодії MoS_2 з біомолекулами, особливий інтерес становило б експериментальне зіставлення розрахованих ІЧ- та раманівських спектрів із відповідними спектрами наноконкомплексів. Така верифікація не є необхідною умовою достовірності виконаного теоретичного дослідження, однак дозволила б оцінити діагностичну цінність запропонованих спектральних маркерів у реальних системах.

Окремо слід відзначити наявність у тексті низки термінологічних і редакційних неточностей. Зокрема, , на с. 85, 98 – 99 та 120 – 121 для позначення групи $\text{C}=\text{O}$ використано термін «карбоксільна група», тоді як у відповідних молекулах йдеться про карбонільну групу.

Наведені зауваження мають переважно методичний та дискусійний характер і не ставлять під сумнів основні розрахункові результати дисертаційної роботи.

Загальний висновок

Дисертаційна робота Піддубного Тимофія Юрійовича «Структура комплексів 2D-наноматеріалів з біологічними молекулами» є завершеним самостійним науковим дослідженням, у якому отримано нові результати щодо структури, стабільності та коливально-спектральних властивостей комплексів MoS_2 з основами нуклеїнових кислот та лікарськими молекулами. До найбільш

вагомих результатів роботи належать встановлені закономірності впливу різних механізмів міжмолекулярної взаємодії на ІЧ- та раманівські спектри, дослідження ролі крайових і дефектних центрів MoS_2 в утворенні координаційних комплексів та теоретично передбачені спектральні ознаки таких взаємодій. Робота має наукове значення для фізики молекулярних і низьковимірних систем та створює підґрунтя для подальшої експериментальної перевірки отриманих результатів.

Основні результати дисертації опубліковано у фахових наукових виданнях та апробовано на міжнародних наукових конференціях. Зміст публікацій відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

З урахуванням актуальності теми, наукової новизни, обсягу виконаних досліджень, обґрунтованості основних результатів та їх опублікування вважаю, що **дисертаційна робота Піддубного Тимофія Юрійовича відповідає вимогам** наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» та постанови Кабінету Міністрів 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», а її автор **Піддубний Тимофій Юрійович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 104 «Фізика та астрономія».**

Офіційний опонент:

завідувачка науково-дослідної
лабораторії електронно-оптичних
процесів фізичного факультету
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка,
кандидат фізико-математичних наук,
старший дослідник



Антоніна НАУМЕНКО

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР
КАРАУЛЬНА Н

28.09.2024

