

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

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора фізико-математичних наук, професора,
завідувача відділом фізики біологічних систем Інституту фізики НАН України

Галини Іванівни ДОВБЕШКО

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»)

Робота Піддубного Т.Ю. є продовженням циклу оригінальних робіт з квантово-хімічних розрахунків 2Д матеріалів та їх взаємодій з біологічними молекулами та ліками, що виконуються в Фізико-технічному інституті низьких температур ім. Б.І. Веркіна НАН України під керівництвом член-кореспондента НАН України Віктора Олексійовича Карачевцева та доктора фіз.-мат. наук Степана Григоровича Степаньяна. В цій роботі основна увага приділена визначенню взаємодій між фрагментом одношарового MoS_2 з 5 основами нуклеїнових кислот (НК) та 2 ліками - ламівудином та тегафуром, а також розрахункам коливальних спектрів цих об'єктів. Окрема увага приділена дослідженню впливу дефектів на міжмолекулярну взаємодію та спектри.

Актуальність даної тематики та її **наукова та практична цінність** полягає в визначенні напрямку подальших досліджень унікального за фізичними властивостями матеріалу 2Д- MoS_2 та комплексів, які він може утворювати з основами НК та ліками .

В роботі було використано методику DFT розрахунків з мета-гібридним обмінно-кореляційним функціоналом M06-2X та набором базисних функцій LanL2DZ та LanL2DZdp. Це дало можливість отримувати більш точні значення частот в спектрах, ніж для інших функціоналів, а також коректно описувати π - π стекінг та водневі зв'язки.

Отримання даних про спектри і структуру при взаємодіях наночастинок з основами НК є **актуальним** для подальшого використання як сенсорних систем, наприклад при секвенуванні ДНК, або як модель в системах доставки ліків тощо. Про **актуальність** роботи свідчить її зв'язок з державними науковими програмами, а саме: «Створення та дослідження фізичних властивостей наногібридів біологічних молекул з 1-D, 2-D та 3-D наноматеріалами» (номер держреєстрації 0120U100157, шифр БФ 18-9, термін виконання 2020 – 2022рр.); «Наногібриди біомолекул, ліків з 2-D наноматеріалами: створення, дослідження фізичних властивостей та вивчення шляхів їх практичного використання» (номер

держреєстрації 0123U100628, шифр БФ 18-10, термін виконання 2023 – 2025 рр.); «Нанобіогібриди, утворені одномірними або двомірними наноматеріалами з біомолекулами та ліками: створення, дослідження біофізичних властивостей та вивчення можливості їх застосування» (номер держреєстрації 0126U001857, шифр БФ 18-11, термін виконання 2026 – 2028 рр.)

Метою роботи було дослідити в модельному експерименті взаємодію фрагменту одношарового MoS_2 , включаючи дефекти, з основами НК та ліками, визначити типи взаємодій в цих системах та розрахувати коливальні спектри (інфрачервоного поглинання та Раманівського розсіяння) цих комплексів.

У відповідності до вимог, робота складається з анотації, вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел з 149 найменувань і 2 додатків з опублікованих робіт та матеріалів конференції, що представлено на 158 сторінках і містить 26 рисунків та 22 таблиці.

У **вступі** наведено всі необхідні формальні відомості.

У **першому** розділі зроблено огляд літератури, в якому описана структура одно- та багатшарового MoS_2 , методи отримання шару зразка за допомогою ексfolіації, в тому числі рідинної і хімічної. Описано топологія країв кластеру MoS_2 , дефекти сірки (вакансії, заміщення) та молібдену (заміщення), які можуть виникати в досліджуваному напівпровіднику в результаті різних методів одержання зразків.

Розглянуто можливі застосування наночастинок MoS_2 в біології та медицині.

Другий розділ присвячено опису особливостей квантово-хімічних розрахунків комплексів кластеру MoS_2 з основами НК. Розрахунки проводились з використанням програми Gaussian 16, для візуалізації результатів було використано програму ChemCraft. Для розрахунків було задіяно обчислювальний кластер ФТІНТ ім. Б.І. Веркіна НАН України та кластер центру високопродуктивних обчислень Університету Арізони, США у режимі віддаленого доступу.

У **третьому** розділі представлено результати розрахунків ІЧ та Раман спектрів основ НК з фрагментом MoS_2 , включаючи дефекти, охарактеризовано типи взаємодій між основами НК та поверхнею MoS_2 .

У **четвертому розділі** описано результати квантово-механічних розрахунків комплексів з фрагментів MoS_2 з протипухлинним препаратом тегафуром, який поступово перетворюється в організмі на 5-фторурацил, відомий протипухлинний препарат, та те саме для іншого лікарського засобу - ламівудину, який є противірусним препаратом.

Ціллю було отримати параметри системи- енергії, структури, заряди, що в подальшому можна використати в системах доставки ліків. Проведений аналіз ІЧ та Раман спектрів досліджуваних комплексів дозволив проявити ковалентні і нековалентні взаємодії між лікарськими препаратами та частинками MoS_2 .

Сформульовано **практичні рекомендації** для систем доставки ліків, а саме, фрагменти MoS_2 повинні бути мінімального розміру та з високою густиною дефектів Мо на поверхні, щоб переважне координування з атомами Мо, яке дають модельні спектри, було найбільшим.

Важливим моментом в розрахунках є не тільки використання більш точних базисних функцій але й те, що розрахунки зроблені як в вакуумі так і водному

середовищі, що дає можливість оцінити вплив води на спектральні параметри та енергії взаємодії між частинками та основами НК та препаратами.

У цілому робота виконана з застосуванням складних квантово-механічних розрахункових програм, задіяні обчислювані центри Харкова та Арізони, що свідчить про достатній фаховий рівень здобувача. Основні результати, є **новими і вперше** отриманими, результати представлені на міжнародних та вітчизняних конференціях.

За темою дисертаційного дослідження опубліковано **2 статті**, що входять до науко-метричної бази даних **Scopus** та **6 тез** доповідей на міжнародних наукових конференціях.

Достовірність експериментальних результатів не викликає сумніву оскільки вони отримані з використанням надійних методик і розрахунків та пройшли апробацію на міжнародних конференціях.

Дисертація оформлена згідно існуючих вимог, заключень, висновків та практичних рекомендацій, з повноцінним відображенням змісту відповідних розділів дисертаційної роботи.

Академічна доброчесність. За результатами перевірки дисертаційної роботи Піддубного Т.Ю. на наявність ознак академічного плагіату встановлено коректність посилань та першоджерела для текстових та ілюстративних зазначень; навмисних спотворень не виявлено. Звідси можна зробити висновок про відсутність порушень академічної доброчесності.

Оформлення дисертації за структурою, мовою та стилем викладення відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим МОН України, наказ № 40 від 12.11.2017. Мова і стиль викладання дисертації точно та чітко висвітлюють одержані науково-практичні результати.

Зауваження до роботи і здобувача:

1. Зауваження варто почати з назви роботи «Структура комплексів 2D-наноматеріалів з біологічними молекулами», вона є невдалою, оскільки є максимально загальною і не відображає суті роботи. Моя рекомендація щодо назви наступна «DFT розрахунки фрагментів моношарів MoS_2 з основами НК та лікарськими препаратами». І неправильно називати біологічними молекулами тегафур і ламівудин. Це лікарські препарати і органічні молекули. А з 2Д-матеріалів тільки один, його і потрібно вказувати конкретно. Також 2Д потрібно писати не англійськими буквами, а українськими бо це не назва методу для якого може не бути аналогу.
2. Роботу важко було читати з різних причин. По-перше, очікування після назви, де збираєшся побачити низку різних 2Д-частинок, різні біологічні молекули і звичайно різні структурні методи дослідження, не виправдовується. Часто зустрічається словосполучення «спектральний маркер», але не вказується що це розрахункова і модельна система, а маркер взаємодії наводиться без конкретної величини частотного зсуву (стор.29, пункт 2 і далі), що не дає можливості навіть усвідомити, про яку взаємодію йдеться, а автор не надає додаткових пояснень. Хороші дані губляться в

неякісному описі. Хотілося б почути більш розлогі коментарі хоча б відносно висновків на стор. 29 і там де обговорюються спектральні дані.

3. Задача практичного застосування наночастинок у системах доставки ліків вирішується, коли це потрібно для конкретного препарату, як, наприклад, доксорубіцин (ДОХ), збільшити час виведення з організму (час напіввиведення ДОХу сягає від десятків хвилин до кількох годин на різних етапах) і частинки підходять для цього. Тоді вивчається їх токсичність, вивільнення з препарату, шляхи виведення з організму. Чи відомо щось здобувачу про тегафур - це проліки (час напіввиведення десятки годин) та MoS_2 ? Тоді можливо, тут потрібно зменшити час напіввиведення, щоб пацієнт не страждав, а не навпаки. Цікаво, що думає здобувач? В літературі є експериментальні дані і їх бажано вивчати до того, як проводити свої дослідження. Розрахункові дані важливі для фундаментальної науки без вищезгаданих речей з онкологією. А ідея з противірусним препаратом взагалі незрозуміла - навіщо? Біодоступність-80%. Поясніть, будь-ласка. Ви тільки зможете сповільнити доставку препарату, а тут якраз бажано швидше.
4. В розрахунках MoS_2 з дефектами основна увага приділена дефектам Мо і зроблено висновок, що для кращої взаємодії з основами треба мати шари з великою кількістю поверхневих дефектів Мо. Може причина в тому, що саме більша кількість сірки на поверхні і створює більш активний шар?
5. Стор 43 фраза «*Інфрачервона (ІЧ) спектроскопія ґрунтується на поглинанні електромагнітного випромінювання молекулами при збудженні їхніх коливальних рівнів. ІЧ-спектри дихалькогенідів перехідних металів, таких як MoS_2 або WSe_2 , дозволяють ідентифікувати специфічні фонові моди, що дають змогу визначати кількість шарів та структурні дефекти [70-73]*» Обидві фрази викликають питання, поглинання не достатньо для появи ІЧ смуги в спектрі, нажаль і що ще потрібно - питання здобувачу і це основне; ІЧ не визначить кількість шарів, не вистачить чутливості сучасної апаратури. Хоча задача цікава і мабуть має розв'язок. Може йдеться про Раманівські спектри? Хотілось би почути роз'яснення, бо за DOI робота Луковського [70], де може бути саме про це, видає помилку, а інші роботи до цього стосунку не мають.
6. Зауваження до представлення спектрів. В роботі на всіх приведених рисунках спектрів по осі У вказано км/моль для ІЧ та Раманівська активність - $\text{A}^4/\text{а.о.м.}$ для Рамана. Км/моль - це інтегральний коефіцієнт поглинання, а раманівська активність - це теоретична квантово-хімічна величина. Раманівський спектр будують з використанням раманівської активності за формулою, що включає довжину хвилі, інтенсивність лазера і температуру. Якщо отримати диференціальний переріз раманівського розсіяння, то числа будуть дуже малі, тому розраховані спектри нормують і пишуть Раманівське розсіяння в довільних одиницях (а.у.). Те ж саме з ІЧ, окремі вертикальні лінії на спектрі розмивають контуром Лоренца, нормують і пишуть або % (якщо нормовано на 100%), або а.у. (якщо на 1) як представлено в роботі на подібну тему <https://doi.org/10.1021/jp903993s>. Навіщо писати конкретні одиниці без числової шкали - це не має сенсу. Крім того, для MoS_2 порашовані частоти лише для одного розміру фрагменту, і порівняння

спектрів проводять для цієї частинки, тому і пік там летить вгору. Якщо б всі спектри нормували окремо на 1, то можна було би порівняти більш детально. По осі X в ІЧ -хвильове число, а в Рамані - раманівський зсув має бути.

7. До речі, реальними маркерами є не тільки лінії основ і ліків, але й фрагмента MoS_2 в низкочастотній області фононних мод, які досить добре відчувують різні типи взаємодій, викривлення шарів, тощо. Чому здобувач це не врахував?
8. Що стосується правильності розрахунків, використання функціоналу, що враховує дисипативну взаємодію, чого достатньо для стекингу, та відповідних базисних функцій дає надію що частоти порашовані добре, але ніде не має порівняння з реальними спектрами. Тому визначити зсув частот в модельному спектрі по відношенню до експериментального не має можливості. А здобувач міг би це зробити, бо у відділі є такі нароби. Саме тому слово спектроскопічний «маркер» в цьому контексті незрозумілий.
9. В роботі не вистачає фізичних уявлень, так, маючи оптимізовані структури, можна було б порашувати перенесення заряду між системами, або хоча би розподіл густини заряду по молекулах, щоб зрозуміти як зміни заряду корелюють зі змінами частот. Це дало би більше розуміння, ніж графіки у незрозумілих одиницях.
10. Не вдалося знайти значення коефіцієнтів Віберга для водневих зв'язків, поясніть будь-ласка.
11. В висновках до роботи 1-5 відсутня конкретика, зсув частот (який?), інтенсивність - більше (на скільки?) тощо, тільки висновок б написаний приємно. Це фізична робота і хочеться бачити формули (які в роботі зовсім відсутні), типи зв'язків, симетрію структур, правила відбору, а вони б пояснили і різні взаємодії, і величини зсувів частот, і збільшення чи зменшення інтенсивностей, а так читаємо опис подій, що відбуваються без ілюстрацій, як вони відбуваються.

Але наведені зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи у цілому. Дана робота є одноособово створеною кваліфікаційною науковою працею, яка містить сукупність результатів та наукових положень, поданих автором для публічного захисту, має внутрішню єдність і свідчить про особистий внесок автора в науку. Дисертаційна робота Піддубного Тимофія Юрійовича «Структура комплексів 2D-наноматеріалів з біологічними молекулами» є **завершеною науковою працею**, в якій отримано нові результати, що в сукупності вирішують наукову задачу отримання енергетичних та структурних характеристик та коливальних спектрів комплексів фрагмента MoS_2 з основами нуклеїнових кислот та лікарськими препаратами - тегафуром і ламівудином, що може знайти використання в новітніх біомедичних технологіях.

Загальний висновок та оцінка дисертації

За обсягом проведених досліджень, науковою новизною і практичним значенням одержаних результатів 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.

Завідувач відділу фізики біологічних систем Інституту фізики НАН України,
доктор фізико-математичних наук,
професор



Галина ДОВБЕШКО

Підпис *Галини Довбешко*
ЗАСВІДЧУЮ
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ
КАДРІВ ІФ НАНУ
Надежда Т. Назарова

