

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Маркова Вадима Вікторовича** «Кількісні залежності «структура речовини – характеристики розподілу» в двофазних та нанодисперсних системах», представленої на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.04 – фізична хімія.

Дисертаційна робота **присвячена:**

- створенню мультипараметричних моделей «структура – властивість» для опису та передбачення розподілу органічних речовин в істинних двофазних системах, зв'язування міцелами поверхнево-активних речовин (ПАР), утримування в умовах міцелярної рідинної хроматографії (МРХ) і кількісної характеристики вивчених систем;
- проведенню валідації отриманих моделей із застосуванням даних щодо хроматографічного утримування та розподілу органічних речовин у різних двофазних системах.

Дисертаційна робота є **актуальною** у зв'язку зі створенням мультипараметричних моделей «структура – властивість» для опису і передбачення властивостей органічних речовин на основі неемпіричних молекулярних дескрипторів.

В роботі було **успішно вирішено** наступні наукові задачі:

- вивчено вплив складу міцелярної рухомої фази (МРФ) на властивості хроматографічних систем із використанням коефіцієнтів лінійних залежностей вільних енергій сольватації (Linear Solvation Energies Relationships, LSER);
- визначено константи зв'язування аліфатичних карбонових кислот міцелами натрію додецилсульфату (ДСН);
- порівняно властивості МРХ систем з рухомими фазами на основі ДСН з властивостями двофазних систем: октан-1-ол – вода, хлороформ – вода, гептан – вода, міцелярна псевдофаза ДСН – вода;
- встановлено вплив модифікатора міцелярного елюента (аліфатичний спирт або карбонова кислота) на утримування органічних сполук різної гідрофобності;
- оптимізовано параметри генетичного алгоритму і методу повного перебору для пошуку дескрипторів мультипараметричних моделей «структура – властивість» та створено універсальну модель опису та передбачення розподілу сполук;
- проведено валідацію отриманих моделей на основі зазначених експериментальних даних у двофазних системах.

Наукова новизна отриманих результатів роботи полягає в розвитку нового наукового напрямку – систематичного дослідження та комплексного використання властивостей МРХ систем на основі ДСН з модифікаторами (аліфатичними карбоновими кислотами та спиртами), які впливають на фактори утримування аналітів, із використанням моделей LSER.

Основні наукові результати полягають у наступному:

- вперше створено універсальні моделі «структура – властивість», що дозволяють описувати і прогнозувати розподіл органічних сполук у двофазних, псевдофазних і хроматографічних системах із міцелярним елюентом ДСН;
- досліджено властивості МРХ систем із рухомими фазами на основі ДСН та аліфатичних карбонових кислот із використанням моделей LSER;
- вперше встановлено залежності впливу концентрації ДСН та пентан-1-олу на властивості МРХ систем, що дозволяють прогнозувати вміст ПАР та модифікатора рухомої фази;
- отримано константи зв'язування ряду карбонових кислот міцелами ДСН.

Практичні результати роботи пов'язані з розширенням використання області фізичної хімії організованих середовищ та застосуванням МРХ в практиці хімічного

аналізу, що безпосередньо включає наукову новизну роботи, а саме: запропоновані мультипараметричні залежності «структура – властивість», які призначені для опису та передбачення значень констант розподілу у двофазних, псевдофазних системах та хроматографічного утримування в умовах МРХ. Отримані дані щодо властивостей МРХ систем дозволяють цілеспрямовано вибирати склад рухомої фази для елюювання органічних сполук та враховувати значення констант зв'язування аліфатичних карбонових кислот міцелами ДСН, які використані для оптимізації розділення речовин в умовах МРХ.

У **вступі** визначено мету та завдання роботи, обґрунтовано актуальність теми, сформульовано наукову новизну та можливості практичного застосування результатів.

В **першому** розділі критично розглянуто дані з літератури, а саме: підходи до моделювання хроматографічних процесів у МРХ – поверхнево-активні речовини, ультрамікрогетерогенні псевдофазні системи, константи розподілу та іонізації як основні фізико-хімічні параметри органічних речовин, константи розподілу в істинних двофазних системах, константи розподілу в ультрамікрогетерогенних псевдофазних системах, зв'язок хроматографічного утримування в умовах обернено-фазової та міцелярної рідинної хроматографії з константами розподілу, константи іонізації в істинних та ультрамікрогетерогенних системах, моделювання фізико-хімічних властивостей органічних речовин, підходи до розрахунку констант розподілу органічних речовин у системі «октан-1-ол – вода» – характеристики гідрофобності сполук, основні підходи до побудови кількісних залежностей «структура – властивість», алгоритми відбору дескрипторів, застосування генетичних алгоритмів для вирішення задач фізичної хімії та визначення меж застосування моделі.

З огляду літератури зроблено загальний висновок щодо розглянутих моделей, які дозволяють описати та передбачити розподіл речовин в двофазних та ультрамікрогетерогенних системах, для подальшого дослідження обрані LSER та лінійні моделі на основі обчислених дескрипторів.

Експериментальне визначення розподілу сполук виконано методами МРХ та потенціометричним титруванням.

У **другому** розділі наведено реагенти, апаратура, умови хроматографічного експерименту, програмне забезпечення та бази даних для обробки результатів отриманого матеріалу, а також наведено реагенти та стандартні розчини, обладнання та методики потенціометричного визначення констант дисоціації у істинних і ультрамікрогетерогенних розчинах.

У **третьому** розділі наведено лінійні залежності вільних енергій сольватації для опису і прогнозування моделювання констант розподілу та порівняння двофазних та псевдофазних систем. Запропоновано детальний хроматографічний аналіз динамічного модифікування фаз з ПАР у режимах нормально-фазової та обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), проаналізовано теорії та різні трьохфазні концептуальні моделі утримування в МРХ, ефективність та селективність розділення в умовах МРХ. Також детально розглянуто термодинамічні основи розподілу і хроматографічного утримування в двофазних системах, зв'язок між константою зв'язування і константою розподілу, параметри розподілу і утримування тестових речовин (два набори – 26 органічних сполук у присутності спиртів бутан-1-олу і пентан-1-олу; 6 бета-блокаторів і 3 бензодіазепіни) у різних системах та емпіричні дескриптори лінійних залежностей енергій сольватації.

Модель LSER дозволила описати і спрогнозувати розподіл сполук при варіюванні двофазних (октан-1-ол – вода, гептан-1-ол – вода, хлороформ – вода), псевдофазних (міцелярна псевдофаза ДСН – вода) та МРХ систем різного складу. Обраний набір тестових сполук дозволив отримати адекватні значення коефіцієнтів для лінійних залежностей енергій сольватації та інтерпретувати їх фізико-хімічний зміст, що дозволило порівнювати кількісні характеристики властивостей різних систем та зробити висновки щодо основних механізмів взаємодій між аналітом та фазами в даних системах.

У **четвертому** розділі наведено алгоритми створення моделей «структура – властивість» та їх застосування до опису констант розподілу в двофазних та псевдофазних системах. Оптимізовано параметри роботи генетичного алгоритму, що включає функцію пристосованості, ймовірність мутації, розмір популяції та метод повного перебору. Вказані параметри вперше дозволили виділити набори оптимальних дескрипторів, що мають фізико-хімічне значення та задовільно описують і прогнозують розподіл органічних сполук у різних двофазних системах.

Розроблений підхід дозволив автору створити моделі з 6 дескрипторів при використанні набору з включенням 2 емпіричних дескрипторів та моделі з 11 дескрипторами при використанні лише неемпіричних дескрипторів.

Проведено валідацію моделей на незалежному наборі органічних сполук, які мають високу передбачувальну здатність для опису їх констант розподілу. Отримані результати можуть бути використані при застосуванні розроблених алгоритмів для побудови залежностей «структура – утримування в МРХ» та «структура – протолітичні властивості органічних речовин».

У **п'ятому** розділі наведено моделі «структура – властивість» для оцінки ефектів впливу міцелярного середовища на константи іонізації та зв'язування карбонових кислот міцелами ПАР. Встановлено, що сила аліфатичних карбонових кислот зменшується в міцелярному середовищі аніонної поверхнево-активної речовини ДСН внаслідок зв'язування протонованої форми кислот міцелярною псевдофазою, а також ефекти міцелярного середовища на показники «уявних» констант дисоціації посилюються з ростом кількості атомів Карбону, а також вмістом Хлору в молекулі кислоти. Отримано високі значення констант зв'язування моно- та трихлороцтової кислоти міцелами ДСН в порівнянні зі значеннями їх констант розподілу в системі «октан-1-ол – вода», які свідчать про специфічність розподілу галогензаміщених кислот в ультрамікрогетерогенних системах. Наведені кислоти є відсутніми у тренувальному наборі даних, проте отримані моделі дозволили описати розподіл карбонових та галогенкарбонових кислот у міцелярному середовищі. Модель з 11 неемпіричних дескрипторів показала значно кращу точність та універсальність, що пов'язано з більш точним врахуванням впливу атомів Хлору на силу кислоти. Важливою перевагою моделей є можливість їх застосування для опису різних процесів. Моделі, які побудовані на наборі констант розподілу в двофазних системах, дозволили описати процес розподілу в міцелярній псевдофазній системі.

Для однозначного трактування отриманих результатів дослідження **по дисертаційній роботі слід зробити деякі зауваження та уточнити деякі питання:**

1. У роботі для хроматографічних досліджень наведено нерухома хроматографічна фаза (НХФ) (сорбент), параметри використаних колонок, апаратура та умови хроматографування: «хроматограф складався з насоса Shimadzu LC-10AS, УФ-детектора SPD-6A, колонкового термостату СТО-6А та інжектора Rheodyne 7010 з петлею-дозатором 20 мкл. Хроматографування проводили в ізократичному режимі із швидкістю рухомої фази 0,5 мл/хв на колонці Zorbax Extend-C18 (150 x 3,0 мм, 5 мкм) Agilent, США.».

Автором також було використано дані інших дослідників, які отримали результати відносно фактору утримування (як слід припускати) на інших колонках з іншими НХФ та в інших умовах хроматографування, що наведено у роботах [174–181].

Чому не було приведено НХФ, параметри колонок і хроматографічні режими авторів робіт?

2. Зрозуміло, що в міцелярному середовищі матричні ефекти будь-яких колонок пригнічені ДСН чи іншою ПАР внаслідок утворення псевдофази на поверхні сорбенту колонки. Однак вплив нерухомої фази залишається. Розмір пор сорбенту впливає на утримування аналіту і ефективність хроматографічного розділення. Чи враховано цей факт при розрахунках в роботі? Чи проводили вивчення матричних

ефектів колонок з будь-якими функціональними групами, наприклад, алкільними з ДСН або іншою ПАР? Який при цьому вплив модифікаторів?

3. У МРХ на утримування речовин впливає багато факторів, зокрема вид (тип) та концентрація ПАР, концентрація органічного розчинника, складно модифікована поверхня сорбенту, і, зазвичай, склад молекули речовини з урахуванням фізико-хімічних властивостей функціональних груп. Автор віддає перевагу дескрипторам, які описують молекулу, при цьому не враховано дані щодо інших взаємодій. Чи враховано інші взаємодії при розрахунках в роботі? Як відображається їх вплив у рівняннях при визначенні міжфазного розподілу $\log K$ та фактору утримування $\log k'$?
4. Автор приводить перелік концептуальних моделей для опису утримування у МРХ: трьохфазна концептуальна модель Армстронга і Нома, трьохфазна концептуальна модель Аруньянарта та Клайн-Лова, трьохфазна концептуальна модель Фолея, емпірична модель Гарсія-Алварез-Кокуя, модель утримування на основі квазіхімічної концепції міцелоутворення. Однак з роботи не зовсім ясно, яку модель було обрано здобувачем для детальнішого вивчення та порівняння з моделями, наприклад, LSER? Автор також вивчає кореляцію між розрахованими факторами утримування за моделлю LSER (які було розраховано на підставі експериментальних даних) та експериментальними даними (тими ж самими, за якими було проведено попередні розрахунки). Чи необхідна незалежна кореляція або досить наведеного кореляційного матеріалу?
5. Висновок «4. Розроблений підхід ... дозволяє вибрати ... а також створити відповідні рівняння для опису та передбачення фізико-хімічних властивостей речовин». Наскільки є коректним дане твердження, якщо автор вивчає константи розподілу і функцію утримування певних систем типу «октанол-вода»?
6. Автором у п'ятому розділі наведено результати вивчення констант зв'язування карбонових кислот з міцелами ПАР. Константи зв'язування оцтової, моно- та трихлороцтової кислот з ДСН та константи зв'язування бутанової та пентанової кислот з ДСН та порівняння цих констант з константами зв'язування бутанолу та пентанолу було отримано раніше співробітниками кафедри аналітичної хімії та хімічної метрології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Чи коректно так стверджувати відносно інших ПАР, якщо вивчені константи зв'язування карбонових кислот тільки з ДСН? Автор використовував для розрахунків у своїх дослідженнях сукупні дані співробітників кафедри чи тільки свої нові дані?
7. Автор у висновках вказує, що отримані залежності дозволяють описувати і передбачати (iii) хроматографічне утримування в умовах МРХ. Слід уточнити, що в роботі приведена хроматографія з використанням рідинних фаз з ДСН, як міцелоутворювачем. Мабуть, слід було навести реальні хроматограми модельних сумішей, розрахунки з використанням обраних дескрипторів, навести передбачувальну хроматограму розділення речовин та підтвердити це новими експериментальними даними?

Вказані зауваження не принципові.

Висновки науково обґрунтовані. В дисертації, авторефераті та опублікованих роботах відображені основні результати дослідження, що складають наукову новизну роботи, яка підтверджена публікаціями у фахових українських та закордонних журналах.

Робота широко апробована на Всеукраїнських та Міжнародних конференціях.

Робота виконана на високому науковому та експериментальному рівні.

Наукові результати, отримані здобувачем, опубліковано в 8 статтях в українських (6) та іноземних (2, Scopus) наукових журналах та 13 тезах доповідей.

Дисертаційна робота викладена на 192 сторінках друкованого тексту (в тому числі додатки на 22 сторінках), містить 13 рисунків та 25 таблиць, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури з 240 найменувань та 2 додатків.

Слід зазначити, що матеріал викладено доступно, дисертація та автореферат написані добре.

Дисертаційна робота є завершеним дослідженням, в якому отримано та застосовано нові науково обґрунтовані результати для вирішення актуальних задач хімічного та фармацевтичного аналізу. Враховуючи актуальність, об'єм виконаних досліджень, рівень наукової новизни та практичної значимості, обґрунтованість та достовірність отриманих результатів, вважаю, що дана дисертаційна робота за об'ємом експериментальних досліджень, виконаних на сучасному рівні, відповідає поставленій меті та вирішеним задачам і, в цілому, за своєю результативністю відповідає вимогам, які пред'являються до кандидатських дисертацій, а також п.п. 9, 11, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України за № 567 від 24 липня 2013 р. (зі змінами, внесені згідно з Постановами Кабінету Міністрів України за № 656 від 19 серпня 2015 р., № 1159 від 30 грудня 2015 р., № 567 від 27 липня 2016 р., № 943 від 20 листопада 2019 р., № 607 від 15 липня 2020 р.) щодо кандидатських дисертацій, а її автор **Марков Вадим Вікторович заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.04 – фізична хімія.**

Заступник директора з наукової роботи,
провідний науковий співробітник
Інституту колоїдної хімії та хімії води
ім. А.В. Думанського НАН України,
доктор хімічних наук,
старший науковий співробітник



М.В. Мілюкін

22 квітня 2021 р.

Підпис заступника директора з наукової роботи,
провідн. наук. співроб.,
д.х.н., ст.н.с. Мілюкіна М.В.
засвідчую:

Вчений секретар Інституту колоїдної хімії та хімії води
ім. А.В. Думанського НАН України,
к.х.н., ст.н.с.



В.Г. Сафронова