

## Відгук

офіційного опонента Черпака В.В.

на дисертаційну роботу Музики Катерини Миколаївни

### «НАУКОВІ ОСНОВИ ТЕХНОЛОГІЇ СТВОРЕННЯ СЕНСОРНИХ ЕЛЕМЕНТІВ ІЗ СИНТЕТИЧНИМИ РЕЦЕПТОРАМИ»,

подану на здобуття наукового ступеня доктора технічних наук за спеціальністю 05.27.06 – технологія, обладнання та виробництво електронної техніки

*Відгук підготовлено за матеріалами дисертації, яка складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, переліку використаних джерел із 395 найменувань (50 сторінок), 10 додатків (29 сторінок). Повний обсяг дисертації становить 343 сторінки, з них 264 сторінки основного тексту, ілюстрованого 125 рисунками та 30 таблицями.*

#### Актуальність теми.

Інтенсивний розвиток наукових областей біотехнології, мікроелектроніки й інформатики призвів до їхньої взаємодії в напрямку створення біоелектронних пристроїв. На сьогоднішній день доволі повно освоєна розробка фізичних сенсорів, а також створено системи керування фізичними середовищами, оскільки така задача актуальна в промисловому, транспортному й екологічному застосуванні. Що стосується хімічних і біологічних середовищ, то науковий прогрес у цьому напрямку переважно орієнтований на дослідницькі й аналітичні цілі. Відповідно, хімічна та біологічна сенсорика об'єктивно потребує накопичення досвіду, який знаходиться на перетині різних наук, з метою виділення найбільш перспективних напрямків для промислового освоєння як, власне, сенсорів, так і систем на їх основі. В доповнення актуальною стала ще одна проблема: у медичному лабораторному аналізі, харчовій промисловості, у секторі екології, для боротьби з терористичними проявами необхідно створювати технічні засоби, які з великою достовірністю можуть виявляти хімічні, біологічні, вибухові та наркотичні речовини в надмалих концентраціях. Достовірність виявлення речовин визначається основною аналітичною характеристикою сенсорів – селективністю, яка, своєю чергою, визначається переважно характером взаємодії системи аналіт-рецептор.

Для хімічних сенсорів селективність є найважливішою проблемою, і головна мета дослідження в цій області полягає в тому, щоб знайти матеріали для чутливого елемента, максимально відповідні для заданого аналіту, які зберігали б властивості селективності у широкому діапазоні температур та рН.

Саме тому дисертаційна робота Музики К. М. є актуальною, оскільки присвячена вирішенню проблеми одночасного забезпечення високої селективності та стабільності хімічних сенсорів шляхом розроблення наукових основ технології створення синтетичних рецепторів.

Мета, об'єкт і предмет дисертаційного дослідження відповідають сучасним тенденціям і вимогам напрямку «Технологія, обладнання та виробництво електронної техніки». Науковим підґрунтям дисертації стали результати наукових досліджень, отримані під час виконання низки науково-дослідних робіт, які виконувались за участю Музики К.М. та виконуються під її керівництвом. Актуальність, практична та соціальна значимість дисертаційної роботи підтверджується також і тим, що її результати використані в медичній практиці, навчальному процесі, що відображено в актах впровадження, а також випробувані на промислових підприємствах, що підтверджується актами випробовування.

**2. Наукова новизна результатів дисертації.** Полягає в розробленні концепції, методології та наукових основ технології створення сенсорних елементів із синтетичними

рецепторами, що дає змогу забезпечити високу селективність і стабільність хімічних сенсорів.

Новизна роботи характеризується сукупністю таких ознак:

- Концептуально розроблено технологію створення «синтетичних рецепторів», яка ґрунтується на науково обґрунтованому технологічному процесі виготовлення МПІв з використанням нового типу імпринтингу на скляних мікросферах з іммобілізованим шаблоном, які, на відміну від МПІв, створених із застосуванням загальноживаних типів полімеризації, є монодисперсними наночастинками з великою кількістю гомогенних і доступних для молекул-мішеней ділянок молекулярного розпізнавання, (що є передумовою високої специфічності, притаманної антитілам), та мають високу стабільність і швидкість виготовлення, а також низьку вартість порівняно з природними рецепторами

- Удосконалено алгоритмічну модель раціонального вибору функціонального мономера в технології молекулярного імпринтингу, яка, на відміну від відомих, що ґрунтуються на методах молекулярної механіки або динаміки в ході обчислення енергії зв'язування комплексів «мономер-шаблон», використовує сучасні квантово-хімічні методи теорії функціонала густини з урахуванням впливу середовища та дає можливість, за рахунок додаткового розрахунку різниці в енергіях взаємодії комплексів «шаблон-мономер» та «структурний аналог шаблону – мономер», прогнозувати не тільки чутливість, а й специфічність синтетичного рецептора до різних речовин-мішеней.

- Вперше встановлено вплив типу функціонального мономера на кількісний вихід синтезованих МПІ-наночастинок під час твердофазного синтезу на поверхні з іммобілізованими молекулами шаблону, що корелює з даними квантово-хімічних розрахунків щодо визначення величини енергії сольватації міжмолекулярних комплексів «функціональний мономер-шаблон» (1:1), і підтверджує, що особливості сольватації індивідуальних компонентів, які входять до складу таких комплексів, визначають міцність останніх і, як наслідок, кількісний вихід МПІв.

- Уточнено параметр  $\Delta E_{\text{bind}}$  – (різницю в енергіях взаємодії між комплексами «шаблон : мономер» - «структурний аналог шаблону : мономер»), який, на відміну від параметра  $E_{\text{bind}}$  (енергії взаємодії комплексів), дає змогу спрогнозувати специфічність синтетичного МПІ-рецептора.

- Удосконалено модель технологічного процесу створення МПІв високої специфічності, яка враховує додаткові вагомні фактори впливу, – тип мономера, температуру промивання МПІ-наночастинок, температуру, за якої відбувалась полімеризація, що уможлиблює виготовлення МПІв, які за афінністю можуть бути альтернативою антитілам, зокрема в сенсорах із системами молекулярного розпізнавання.

- Вперше визначено коефіцієнт дисоціації ( $K_d = 8.7 \times 10^{-8} \pm 1.5 \times 10^{-9}$  М) комплексу «АМПК-МПІ – меламін», що підтверджує можливість створення високоспецифічних «синтетичних рецепторів» – аналогів антитіл – на основі нанорозмірних МПІв, розроблених за технологією твердофазного синтезу з оптимізованими технологічними параметрами.

**3. Практична цінність отриманих результатів** полягає в тому, що за результатами дисертаційних досліджень обґрунтовано технологічний процес створення високоспецифічних сенсорних елементів із «синтетичними рецепторами», який можна використати для виготовлення чутливих елементів у різних хімічних сенсорах із різними типами перетворення: оптичне, електрохімічне, резистивне, термометричне тощо;

- досягнуто межі визначення меламіну (5.8 пМ), що втричі менше, ніж в ELISA-аналіз на основі антитіл;

- на прикладі «антимеламін синтетичних рецепторів» показано, що сенсорні елементи з «синтетичними рецепторами» на основі МПІ-наночастинок мають співставну з антитілами

характеристику специфічності та покращену стабільність у контексті сенсорів, що використовують як *безміткові технології детектування* (наприклад, базуються на явищі поверхневого плазмонного резонансу), так і *міткові* (наприклад, на основі *гетерогенного твердофазного імуноаналізу (ELISA)*);

- розроблено технологію виготовлення та конструкцію мікрофлюїдного чипу (Пат. № 60060 Україна, МПК G01N 27/48), який може бути альтернативою з'ємним комерційно доступним мікрофлюїдним чипам у ПІР-пристроях типу Bioscore 3000;

- технологічний процес синтезу молекулярно імпринтованих полімерів на скляних мікросферах з іммобілізованими молекулами шаблону пройшов апробацію в Інституті приладобудування (м. Харків), що підтверджено актом випробування;

- дослідний технологічний процес іммобілізації молекул шаблону на твердій фазі пройшов апробацію в Державному підприємстві «Харківський науково-дослідний інститут технології машинобудування» (м. Харків), що підтверджено актом випробування;

- сенсорні ELISA-елементи з «синтетичними рецепторами», виготовлені за розробленою технологією, впроваджено в наукову практику кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківської медичної академії післядипломної освіти в ході дослідження біологічних рідин людини, що підтверджено актом впровадження;

- результати проведених досліджень використовуються в навчальному процесі ХНУРЕ під час підготовки фахівців за напрямом «Біомедична інженерія».

Отримані в дисертаційній роботі результати можуть знайти практичне застосування не тільки в хімічних сенсорах, а й в оптоелектроніці, акустоелектроніці, магнітоелектроніці, кріоелектроніці, хемотроніці та біоелектроніці.

#### **4. Повнота викладу результатів дисертації в опублікованих працях, їх апробація на конференціях та семінарах.**

Основні наукові положення та практичні результати дисертаційного дослідження опубліковано в 41 науковій праці, серед них: 2 розділи у 2 виданих закордоном монографіях, 13 статей (з них 8 – одноосібних) у вітчизняних фахових виданнях (з яких 1 публікація – у виданнях України, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus), 9 публікацій у періодичних фахових виданнях інших держав з напрямку, з якого підготовано дисертацію (з яких 5 публікацій – у виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus, одна з публікацій – без співавторів); 16 тез доповідей у матеріалах наукових конференцій і симпозіумів (з них 6 – проводилось за кордоном). Отримано 1 патент на корисну модель.

Зазначені публікації з достатньою повнотою відображають зміст дисертаційної роботи та її основні положення. Всі основні результати дисертаційної роботи, винесені на захист, отримано автором самостійно, а з наукових праць, опублікованих у співавторстві, в роботі використано лише ті частини, які належать автору особисто. Робота пройшла широку апробацію на міжнародних і вітчизняних конференціях і форумах, які відбувалися в Україні, а також доповідалась на міжнародних наукових конференціях, які проходили за кордоном (в Австрії, Франції, Греції, Польщі).

Обсяг друкованих робіт та їх кількість відповідають вимогам МОН України щодо публікації основного змісту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора технічних наук. Зміст дисертаційної роботи повністю відповідає її назві. Зміст автореферату є ідентичним до змісту дисертації, доволі повно відображає основні положення дослідження і не містить інформації, яка не відображена в самій роботі.

**5. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.** Наукові положення, висновки та рекомендації дисертації є достовірними та доволі обґрунтованими, що підтверджується коректним використанням:

- мультидисциплінарної бази Scopus під час збору й аналізу літературних джерел;
- застосуванням незалежних розрахункових методів, зокрема квантово-хімічних методів класу теорії функціоналу густини та молекулярної механіки – під час теоретичного дослідження ліганд-рецепторної взаємодії «мономер-шаблон»;
- доволі ґрунтовними експериментальними дослідженнями фізико-хімічних властивостей синтезованих за розробленою концепцією молекулярно імпринтованих полімерів (спектрофотометрія, електронна мікроскопія, гравіметрія);
- експериментальними дослідженнями ліганд-рецепторної взаємодії «наноМПП-шаблон» незалежними методами – поверхневого плазмонного резонансу, гетерогенного твердофазного імуноаналізу.

**6. Автореферат** дисертації оформлено відповідно до діючих вимог до таких документів, а його зміст адекватно відображає положення дисертаційної роботи.

**7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому, відповідність встановленим вимогам до оформлення.** Дисертація й автореферат написані українською мовою. Оформлення дисертації й автореферату відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567.

*У першому розділі* здобувачем проведено аналіз основних напрямків, тенденцій та етапів наукової думки в контексті створення сенсорів із первинними чутливими перетворювачами, розпізнавання хімічних речовин у яких ґрунтується на ліганд-рецепторній взаємодії. Визначено переваги та недоліки, а також динаміку застосування біологічних матеріалів як елементів розпізнавання, що традиційно використовуються в сенсорах хімічних речовин. Сформульовано науково-прикладну проблему створення сенсорів хімічних речовин. Проведено аналіз робіт попередників щодо можливості застосування МППів як синтетичних аналогів антитіл у біохімічному аналізі. Сформульовано мету та завдання дослідження, пов'язані з науково-обґрунтованим створенням «синтетичних рецепторів» на основі МППів.

*У другому розділі* обґрунтовано концепцію технології створення сенсорів із системами розпізнавання на основі нанорозмірних синтетичних рецепторів і сформульовано її вихідні положення. Для цього було проаналізовано: можливі фактори впливу на сенсорні властивості МППів; теоретичні засади ліганд-рецепторної взаємодії; експериментальні методи вивчення фізичних властивостей МППів; експериментальні методи вивчення сайтів зв'язування МППів; можливості використання поверхнево-плазмонного резонансу та методів імуноферментного аналізу в експериментальному дослідженні ліганд-рецепторної взаємодії «МПП»-«шаблон»; можливості використання апарату комп'ютерної хімії в дослідженні ліганд-рецепторної взаємодії «мономер»-«шаблон»; підходи, які можуть використовуватись у сенсорних пристроях псевдоімуноаналізу; методи іммобілізації рецепторних шарів на сенсорному елементі; покращення цільової функції експериментальних досліджень із використанням «планування експерименту»; ідеї застосування «технології аналізу процесів» у плануванні промислового виробництва сенсорів на основі МППів.

*У третьому розділі* розвинуто сформульовані раніше вихідні положення концепції технології створення «синтетичних рецепторів» (як елементів розпізнавання сенсорів), які, по-перше, запозичили б такі властивості природних рецепторів, як специфічність, афінність; по-друге, мали високу стабільність і швидкість виготовлення, а також низьку вартість порівняно з природними рецепторами. Експериментально апробована процедура отримання МППів на твердій поверхні з іммобілізованим шаблоном. З використанням статистичного методу – планування експерименту розроблено ефективну методику синтезу високоафінних «синтетичних рецепторів», у якій оптимізовано технологічні параметри (концентрація

мономера, співвідношення мономер-шаблон, вид розчинника, умов полімеризації тощо). З використанням сучасних квантово-механічних методів класу теорії функціоналу густини проведено теоретичні дослідження ліганд-рецепторної взаємодії «шаблон-мономер» у передполімеризаційному комплексі. У загальному вигляді розроблено модель технологічного процесу, що пов'язує параметр оптимізації (вихід високоафінних МПП-наночастинок) із факторами впливу.

У *четвертому розділі* експериментально перевірено вихідні положення сформульованої концепції, а саме – двома незалежними методами показано, що синтезовані нанорозмірні молекулярно імпринтовані полімери після оптимізації умов імпринтингу можуть бути (за показниками специфічності та чутливості) адекватною альтернативою природним рецепторам (антитілам).

У *п'ятому розділі* вперше адаптовано загальнозживану схему ліганд-рецепторної взаємодії до моделювання кінетики утворення комплексів «шаблон»-«МПП-рецептор». Розроблено програму чисельного розв'язку математичної моделі, представлені трьома диференційними рівняннями, які описують загальнозживану схему ліганд-рецепторної взаємодії. Проведено обчислювальний експеримент з дослідження кінетики некооперативного зв'язування 1 ліганда (шаблону) з 1 МПП-рецептором, а також отримано концентраційні профілі комплексів «шаблон»-«МПП-рецептор».

Загалом, дисертація є завершеною науково-дослідною роботою, має логічну структуру, написана грамотною науковою мовою з дотриманням сучасної наукової термінології та оформлена відповідно до існуючих нормативних документів.

#### **8. Зауваження щодо змісту дисертації.**

1. Перший пункт наукової новизни дещо складний для розуміння. З тексту не зрозуміло, як досягається висока стабільність і швидкість виготовлення, а також низька вартість «синтетичних рецепторів», створених із використанням запропонованою автором технології.
2. У першому розділі незрозумілою є доцільність наведення фотографій (рис.1.13, стор. 46), оскільки в тексті відсутнє будь-яке пояснення впливу форми чи вигляду МПП-частинок на аналітичні характеристики сенсорів. У табл. 1.1 автор також оперує поняттям «Стійкість до механічних впливів, високих тисків і стрибків температур» без наведення конкретних діапазонів величин.
3. Висновки до першого розділу не містять постановки задачі дисертаційної роботи, що ускладнює подальше розуміння наукового змісту.
4. Другий розділ, як і перший, має, переважно, оглядовий характер, а результати автора, на підставі посилань і контексту з'являються тільки на стор. 135-139. Крім того, другий розділ характеризується тотальною відсутністю літературних посилань під рисунками.
5. П'ятий розділ містить тільки 6 стор. На мою думку, доцільніше було б не виносити ці результати в окремий розділ, а зробити одним із підпунктів попереднього розділу.
6. Детальне пояснення тривіальних понять, починаючи з «хвильова функція» (стор.113) та закінчуючи «концепція» (стор.159), а також порівняння переваг і недоліків програмних продуктів у докторській дисертації значно знижує її науковий рівень.
7. Шостий пункт висновків містить фразу «...за рахунок науково обгрунтованого вибору...» без пояснення конкретних наукових підходів до вибору.
8. Значна кількість рисунків і формул у роботі не має посилань на літературні джерела, що дуже ускладнює розуміння авторства цих результатів.
9. Зауваження до оформлення роботи:
  - велика кількість рисунків і таблиць з англійськими надписами (наприклад, табл. 2.2,

на стор. 85, табл. 2.8 на стор.148 тощо.)

- повторення окремих речень, наприклад, «Поверхневі плаزمони – це хвилі...» на стор.92 та стор.229.
- відсутні посилання на рисунки та формули, наприклад, рис.1.8, 1.9, 2.4 тощо.
- помилкові посилання на рисунки, наприклад «рис. 5» замість «рис.4.15».

Зроблені зауваження не мають принципового значення, не критичні щодо основних результатів дисертаційної роботи, не знижують її цінності та не мають істотного впливу на остаточну позитивну оцінку наукового рівня та значущості дисертації загалом.

**9. Оцінка дисертації в цілому і висновки.** Оцінюючи зміст дисертаційної роботи Музики К.М., необхідно відзначити її повноту та завершеність. Робота має внутрішню єдність і підпорядкована головній меті – науковому обґрунтуванню технології виготовлення сенсорних елементів із синтетичними рецепторами з істотно підвищеною стабільністю порівняно з сенсорними елементами на основі матеріалів біологічної природи. Для досягнення мети роботи Музика К.М. проводила дисертаційні дослідження, які за своєю природою є мультидисциплінарними.

Дисертація є завершеною кваліфікаційною науковою роботою на актуальну тему, в якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні й експериментальні результати, які в сукупності можна охарактеризувати як вагомий внесок у вирішення важливої науково-прикладної проблеми хімічних сенсорів, що полягає у складності одночасного забезпечення високої специфічності та чутливості елементів розпізнавання (з одного боку) та їхньої стабільності та низької собівартості виготовлення (з іншого).

Робота відповідає формулі та напрямкам досліджень спеціальності 05.27.06 – технологія, обладнання та виробництво електронної техніки, вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора технічних наук згідно з п.п. 9, 10, 12 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 № 567.

Автор дисертації Музика Катерина Миколаївна має відповідний науковий рівень і заслуговує присудження наукового ступеня доктора технічних наук за зазначеною спеціальністю.

Офіційний опонент,  
професор кафедри електронних приладів  
Національного університету «Львівська Політехніка»,  
д.т.н., доцент

Підпис проф. Черпака В.В. *засвідчено*  
Вчений секретар  
Національного університету «Львівська Політехніка»  
к.х.н., проф.



*Handwritten signature of V.V. Cherpak*

Черпак В.В.

Брилинський Р.Б.