



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ АНАЛИТИЧЕСКОГО ПРИБОРОСТРОЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ул. Ивана Черных, 31-33, лит. А, Санкт-Петербург, 198095, а/я 140, тел.: (812) 363-07-19, факс: (812) 363-07-20
ОКПО 04699534, ОГРН 1027810289980, ИНН 7809003600, КПП 780501001, e-mail: iap@ianin.spb.su, www.iairas.ru

28.02.2025 № 10341-75/101



УТВЕРЖДАЮ

Директор ИАП РАН
доктор технических наук

А.А. Евсрапов

28 февраля 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт аналитического приборостроения Российской академии наук на диссертационную работу ВЛАДИМИРОВОЙ Надежды Игоревны на тему «Подходы QSPR в аналитической химии: *in silico* прогнозирование свойств ионоселективных электродов и глубоких эвтектических растворителей», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

В современных научных исследованиях наблюдается активное развитие вычислительных методов для прогнозирования свойств химических соединений и материалов. Одним из наиболее перспективных подходов является поиск количественных соотношений структура-свойство (QSPR), который позволяет моделировать поведение соединений на основе их молекулярной структуры. Это направление особенно важно для аналитической химии, поскольку позволяет ускорять процесс разработки систем и материалов, таких как мембраны ионоселективных сенсоров и растворители с заданными характеристиками. В данной диссертации детально исследуется применение QSPR-моделирования для прогнозирования свойств ионоселективных электродов (ИСЭ) и глубоких эвтектических растворителей (ГЭР). **Актуальность работы** обусловлена растущими потребностями в разработке новых материалов с заданными

характеристиками. Применение метода QSPR позволит значительно сократить время и стоимость экспериментов.

Научная новизна

В диссертации доказана эффективность применения метода QSPR при работе с малыми обучающими выборками. В условиях ограниченной доступности экспериментальных данных разработаны и обоснованы стратегии валидации моделей, включая использование вложенной валидации, что позволило повысить точность прогнозов и оценить их устойчивость. Данный подход позволяет значительно улучшить качество предсказаний при минимальном количестве входных данных, что особенно актуально для разработки новых сенсорных материалов и растворителей.

Разработаны и протестированы QSPR-модели для прогнозирования селективности ИСЭ к карбонат-аниону, чувствительности электродов к катионам тяжелых металлов (Ca^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+}) на основе анализа структурных особенностей молекул. Валидация на независимых наборах соединений подтвердила надежность методики, что расширяет возможности прогнозирования свойств новых сенсорных материалов. Разработаны QSPR-модели для предсказания физических свойств ГЭР, содержащих холин хлорид и органические кислоты. Доказана возможность прогнозирования плотности, вязкости и электропроводности ГЭР, что открывает перспективы их целенаправленного проектирования. Выявлены ключевые молекулярные дескрипторы, определяющие селективность электродов и свойства ГЭР. Это позволило установить структурные закономерности, важные для рационального создания материалов с заданными характеристиками.

Разработанные модели имеют значительную практическую значимость, поскольку они позволяют прогнозировать свойства химических сенсоров и растворителей без необходимости проведения сложных и дорогостоящих экспериментов. Например, применение данных моделей может существенно сократить время на разработку новых ионоселективных электродов для

мониторинга качества воды, что особенно актуально для экологического контроля и санитарно-гигиенического анализа. В фармацевтической промышленности предложенные модели могут использоваться для подбора глубоких эвтектических растворителей с оптимальными характеристиками для синтеза и очистки лекарственных соединений, снижая потребность в использовании токсичных органических растворителей. Кроме того, разработанные QSPR-модели могут быть внедрены в производственные процессы при проектировании новых химических материалов, таких как катализаторы и мембраны, что позволит заранее прогнозировать их свойства и улучшить технологические параметры. Это может существенно ускорить процесс разработки новых аналитических инструментов, повысить их точность и снизить затраты на производство.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы и приложений.

- **Во введении** детально рассматриваются актуальность исследования, его научная новизна и практическая значимость. Также приводятся основные гипотезы, цели и задачи работы, обоснование выбора методов и направлений исследования, а также обсуждаются возможные ограничения.
- **Первая глава** содержит литературный обзор, посвященный подходу QSPR. В обзоре рассматриваются ключевые математические модели, включая методы линейной и нелинейной регрессии, опорных векторов, искусственные нейронные сети и ансамблевые методы. Приведено сравнение этих подходов с точки зрения точности прогнозов, вычислительной сложности и интерпретируемости результатов. Описаны основные типы молекулярных дескрипторов, таких как геометрические, топологические, квантово-химические и электростатические параметры. Кроме того, представлено рассмотрение существующих исследований по

прогнозированию свойств ИСЭ и ГЭР. Проанализированы существующие методы оценки селективности ИСЭ, их применение в аналитической химии, а также выявлены ограничения текущих подходов к моделированию свойств ГЭР. На основе анализа литературы сформулированы перспективные направления развития QSPR в области аналитической химии.

- **Вторая глава** представляет собой описание методологии построения QSPR-моделей для прогнозирования селективности карбонат-селективных электродов. Обоснован выбор карбонат-селективных электродов в качестве объекта исследования. Приведено подробное описание формирования базы данных: собранные экспериментальные значения селективностей электродов, используемые ионофоры и растворители, физико-химические параметры мембран. Охарактеризованы этапы моделирования, включающие отбор релевантных молекулярных дескрипторов и построение QSPR-моделей для прогноза селективности электродов. Представлен анализ точности моделей на основе метрик корреляции, среднеквадратичной ошибки и перекрестной валидации. Отдельное внимание уделено интерпретации значимости отдельных дескрипторов и их влияния на аналитические характеристики сенсоров. Был проведен анализ прогностических способностей модели с использованием независимых тестовых наборов данных, что позволило оценить обобщающую способность модели. Также проведен анализ ошибок прогноза и их возможных источников.
- **Третья глава** раскрывает процесс прогнозирования чувствительности сенсоров к катионам тяжелых металлов Pb^{2+} , Cd^{2+} и Cu^{2+} . Аналогично предыдущей главе описываются причины выбора сенсоров, чувствительных к катионам тяжелых металлов, в качестве объекта исследования. Представлено детальное описание процесса формирования базы данных. Описаны этапы моделирования: от выбора молекулярных

дескрипторов до построения QSPR-моделей. Подтверждена адекватность предложенных моделей по ряду метрик. Проведена оценка значимости отдельных дескрипторов, выявлены корреляции между их значениями и чувствительностью сенсоров к тяжелым металлам.

Подробно рассмотрены ошибки прогноза, выявлены потенциальные ограничения предложенного подхода и предложены возможные пути их устранения.

- **Четвертая глава** посвящена исследованию QSPR-моделирования физических свойств ГЭР на основе холин хлорида с органическими кислотами в составе. Описаны особенности работы с многокомпонентными системами. Приведено описание сформированной базы данных, включающей экспериментально измеренные значения плотности, вязкости и электропроводности различных ГЭР, а также молекулярные дескрипторы, характеризующие состав и структуру органических кислот.

Описаны этапы моделирования: выбор релевантных дескрипторов и построение QSPR-моделей для предсказания физических свойств ГЭР. В данной главе особое внимание уделено использованию вложенной валидации для повышения точности прогнозов и устранения переобучения моделей. Рассмотрены выявленные закономерности в ГЭР на их физические характеристики

Проведена проверка моделей на независимых тестовых наборах, содержащих ГЭР с не входящими в обучающий набор органическими кислотами в составе, что позволило подтвердить применимость моделей для прогнозирования свойств новых систем.

- **В заключении** подведены итоги исследования, сформулированы основные выводы и обсуждены перспективы дальнейшего развития направления. Рассматриваются возможные практические применения

разработанных QSPR-моделей, включая их внедрение в химическую промышленность, фармацевтику и экологический мониторинг. Отмечены ключевые достижения работы и предложены направления для будущих исследований.

Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования соискателя

Как отмечалось выше, помимо научной составляющей, результаты диссертационного исследования Владимировой Н.И. могут быть использованы научно-производственными организациями химической промышленности, фармацевтическими фирмами, органами и учреждениями, осуществляющими экологический контроль. Среди конкретных потребителей результатов можно выделить Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, СПб государственный университет, Нижегородский государственный университет им. Н.И.Лобачевского, Самарский государственный университет, Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева, СПб технологический институт (Технический университет), Институт геохимии и аналитической химии имени В. И. Вернадского РАН (ГЕОХИ РАН), Институт физической химии РАН, Институт общей и неорганической химии РАН – все Москва, Институт химии силикатов РАН (СПб), Производственное объединение «МАЯК» (Росатом, Озерск).

Несмотря на высокое качество выполнения работы, есть несколько замечаний и вопросов:

1. В тексте диссертации сравниваемые с прогнозом экспериментальные результаты представлены только средним значением (см. таблицу 4 на стр. 66, таблицу 7 на стр. 80 и таблицу 9 на стр. 101). Желательно было бы дополнить данные этих таблиц характеристиками разброса экспериментальных данных (стандартным отклонением или доверительным интервалом).

2. Термин «вязкость», используемый в диссертации, недостаточно информативен. Судя по контексту, речь идет о коэффициенте динамической вязкости.
3. Помимо основных характеристик сенсоров, таких, как селективность и чувствительность, интерес представляет и постоянная времени. Эти прогнозы в диссертации отсутствуют. Данное замечание скорее является рекомендацией соискателю для продолжения работ в развитие результатов, полученных в диссертации.

Представленные замечания не носят принципиального характера и не затрагивают основных результатов работы, а также не снижают научной и практической ценности проведенного исследования. В большей степени они носят рекомендательный характер.

Диссертация представляет собой завершённое научное исследование, которое вносит значительный вклад в развитие методов QSPR-моделирования в аналитической химии и прогнозирование свойств химических систем. В ходе работы были разработаны новые подходы к прогнозированию свойств ионоселективных электродов и глубоких эвтектических растворителей, продемонстрированы возможности применения QSPR для анализа взаимосвязи между молекулярными структурами и их макроскопическими характеристиками. Исследование позволило выявить ключевые молекулярные дескрипторы, влияющие на поведение химических сенсоров и растворителей, а также предложить оптимизированные алгоритмы прогнозирования их свойств.

Диссертация на тему «Подходы QSPR в аналитической химии: *in silico* прогнозирование свойств ионоселективных электродов и глубоких эвтектических растворителей» соответствует основным требованиям, установленным приказом от 19.11.2021 номер 11181/1 «О порядке присуждения учёных степеней в Санкт-Петербургском Государственном Университете». Соискатель Владимирова Надежда Игоревна заслуживает присуждения учёной

степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.


Отзыв подготовлен доктором физико-математических наук, ведущим научным сотрудником лаб. 232 Буляницей А.Л.

Отзыв заслушан, обсуждён и утверждён на заседании Объединенного научного семинара лабораторий Оптики заряженных частиц и математического моделирования (лаб.221), Экологической масс-спектрометрии (лаб.223) и Информационно-измерительных био- и хемосенсорных микросистем (лаб.232) Института аналитического приборостроения Российской академии наук, протокол заседания № 2 от 20 февраля 2025 г.

Председатель семинара:


Главный научный сотрудник

Лаб. 221, д.ф.-м.н.

 М.И. Явор

Ведущий научный сотрудник

Лаб. 232, д.ф.-м.н.

 А.Л. Буляница

Подписи Явора Михаила Игоревича и Буляницы Антона Леонидовича удостоверяю.

Начальник отдела кадров



 Е.Ю. Шванова