

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Державної наукової установи
«Науково-технологічний комплекс
«Інститут монокристалів»
Національної академії наук України»,
доктору хімічних наук, професору
Вікторії ЛПСОН

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата хімічних наук, молодшого наукового співробітника відділу
рентгеноструктурних досліджень і квантової хімії ім. О.В.Шишкіна
Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокриста-
лів» Національної академії наук України»

Омельченко Ірини Владиславівни

на дисертаційну роботу **Кобзева Дмитра Володимировича**

«Довгохвильові галогеновані флуоресцентні поліметинові барвники
для медико-біологічних застосувань»,

подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 102 Хімія, Галузь знань 10 Природничі науки.

1. Актуальність дисертаційної роботи та її зв'язок з державними чи галузевими науковими програмами.

Дослідження та розробка нових флуоресцентних барвників для медико-біологічних застосувань є однією з найбільш актуальних задач сучасної синтетичної хімії, орієнтованої на розробку сполук медичного призначення. Поліметинові барвники є дуже перспективним класом сполук для діагностики та лікування пухлин, що підтверджується численними публікаціями досліджень цього класу сполук, опублікованих у світових рейтингових наукових виданнях. Це обумовлено широким синтетичним простором для хімічної модифікації барвників, яка може змінювати їх флуоресцентні та інші властивості. Великим викликом для дослідника є контрольована зміна структури сполук для отримання специфічних цільових властивостей, і дослідження Кобзева Д.В. сфокусоване саме на цій науковій задачі.

Актуальність роботи Кобзева Д.В. обумовлена кількома факторами:

- 1) Поліметинові ціанінові барвники широко використовуються у сучасній медицині для фотодинамічної терапії та діагностики, і ця сфера потребує розширення спектру використаних сполук;
- 2) Клас сполук, отриманих в рамках дисертаційної роботи, може також використовуватись для тераностики – одного з найсучасніших напрямків медицини, який потребує сполук, що поєднують діагностичні та лікувальні властивості;
- 3) Попри популярність ціанінових барвників, їх похідні, які б поєднували флуоресцентні та фототоксичні властивості, залишаються недостатньо дослідженими.

Робота Кобзева Д.В. включає багато сучасних методів та дослідницьких підходів, які мають міждисциплінарний характер, поєднуючи хімічну, біологічну, та медичну сфери.

Варто окремо відзначити перспективи практичного застосування сполук, синтезованих та досліджених Кобзевим Д.В., для медичної діагностики та терапії, а також для подальшої розробки лікувальних підходів для терапії пухлин та антибактеріальної терапії.

Актуальність додатково підтверджується зв'язком з науковими темами ДНУ НТК «Інститут монокристалів», які виконувались за відомчим замовленням НАН України: «Функціональні матеріали медико-біологічного призначення на основі галогенвмісних органічних сполук» (номер державної реєстрації 0120U102660), «Флуоресцентні ціанінові та сквараїнові барвники з атомами галогенів в термінальних гетероциклічних фрагментах» (номер державної реєстрації 0120U101178) та «Синтез та дослідження галогеновмісних поліметинових барвників та люмінофорів» (номер державної реєстрації 0122U002235).

2. Ступінь обґрунтованості наукових положень в дисертації, їх достовірність і новизна.

Всі наукові положення дисертації мають тверде наукове обґрунтування, яке не викликає сумнівів: вони базуються на численних ґрунтовно побудованих експериментальних дослідженнях, виконаних із застосуванням різноманітних сучасних дослідницьких методів – не тільки хімічних, але також і біологічних. Дисертація також містить розгорнуту теоретичну частину для планування експериментів та аналізу їх результатів.

3. Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту.

Дисертація є обґрунтованим, логічно побудованим, завершеним науковим дослідженням. Вона складається з анотації, вступу, списку публікацій, п'яти розділів, та висновків. Загальний обсяг становить 143 сторінки друкованого тексту.

У **вступі** наведено тему роботи, сформульовано мету, предмет та задачі дослідження, обґрунтовано наукову новизну та практичну цінність дисертації.

У **першому розділі** наведено детальний огляд літературних даних щодо флуоресцентних барвників загалом, впливу атомів галогенів та спектральні властивості поліметинових барвників, окремо досліджено літературні дані щодо використання галогенованих та негалогенованих поліметинових барвників для діагностичних та лікувальних цілей – терапії пухлин та антибактеріального лікування, та зроблено огляд використання флуоресцентних барвників для тераностики.

Другий розділ присвячено синтезу цільових сполук – галогенованих гептаметинових барвників, окремо описаний процес синтезу прекурсорів для цих барвників.

У **третьому розділі** описано результати спектральних досліджень цільових барвників – спектри флуоресценції, квантовий вихід флуоресценції, квантовий вихід синглетного кисню, проаналізовано вплив положення, типу та кількості галогенових атомів на зазначені властивості, також наведені результати квантово-хімічних розрахунків для теоретичного пояснення отриманих результатів.

Четвертий розділ присвячено застосуванню отриманих барвників для фотодинамічної терапії та тераностики: описано результати дослідження впливу йодованих гептаметиноціанінових барвників в якості агента для антимікробної терапії та фотоімунотерапії пухлин, доведено зв'язок ефективності барвників для терапії з квантовим виходом синглетного кисню, наведено спектральні властивості сполук та їх кон'югатів *in vivo*.

У **п'ятому розділі** описано експериментальні методи, застосовані у дисертації. Варто відзначити їх різноманітність: дисертант поєднав широкий спектр фізико-хімічних методів з методами біологічних та медичних досліджень.

Висновки дисертаційної роботи відповідають змісту та поставленій меті.

Анотація до роботи свідчить про відповідність її тексту основним положенням дисертації.

4. Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій та конкретний особистий внесок здобувача.

За матеріалами роботи опубліковано чотири наукові статті у рейтингових наукових виданнях, які індексуються міжнародними наукометричними базами Scopus та Web of Science, а також шість тез у збірниках тез українських та міжнародних конференцій. Основні результати дисертації достатньою мірою висвітлені у публікаціях. Відомості про особистий внесок висвітлено у списку публікацій.

5. Загальна оцінка дисертації та зауваження.

Дисертація Кобзева Д.В. є високоякісною науковою роботою, яка, як і більшість сучасних актуальних досліджень, включає актуальні міждисциплінарні методи. В ході ознайомлення з роботою виникли наступні питання та зауваження:

- 1) Дослідження спектральних властивостей барвників проводились у метанолі, в той час як для практичного застосування сполук використовувались інші, більш біологічно дружні розчинники.
- 2) Не пояснена відмова від дослідження крос-заміщених барвників, які б містили одночасно атоми бром та йоду, з огляду на те, що хлор – та бромзаміщені барвники демонструють найкращий квантовий вихід флуоресценції, а йодовані – найкращі показники виходу синглетного кисню.
- 3) Недостатньо детально пояснено теоретичне підґрунтя різниці властивостей сполук, які містять атоми галогену у позиції 5 термінального ароматичного циклу, та сполук, які містять атоми галогену у позиціях 4 та 6. Зокрема, залишається відкритим питання, чи пов'язано це із впливом мезомерного ефекту. Загалом, бракує порівняльної оцінки мезомерного, індуктивного, та стеричного ефекту атомів галогену на спектр барвників, які є кон'югованими π -системами.
- 4) В дисертації є простір для обговорення ймовірного впливу розчинника і загалом середовища на гнучкість поліметинового ланцюгу барвника, яка може суттєвим чином впливати на спектральні властивості.
- 5) Чому дослідження біологічного ефекту проводилось лише для окремих йодованих барвників?
- 6) В той час як перспектива досліджених сполук для фотоімунотерапії та тераностики не викликає сумнівів, чи є доцільним їх використання для антибактеріальної терапії, з огляду на велику кількість сучасних антибактеріальних засобів для класичної антибактеріальної терапії?
- 7) У дисертації виявлено незначну кількість друкарських помилок.

Вищенаведені питання та зауваження не впливають на загальну високу оцінку дисертації, яка є якісним завершеним науковим дослідженням, виконаним на високому рівні.

Відсутність порушень академічної доброчесності.

Під час виконання дисертації Кобзев Дмитро Володимирович дотримувався принципів академічної доброчесності. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації.

6. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Вважаю, що за актуальністю, новизною, рівнем і достовірністю отриманих наукових результатів дисертаційна робота Кобзева Дмитра Володимировича «Довгохвильові галогеновані флуоресцентні поліметинові барвники для медико-біологічних застосувань» повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, який затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44, а її автор, Кобзев Дмитро Володимирович, заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 Хімія в галузі знань 10 Природничі науки.

Офіційний рецензент:

молодший науковий співробітник відділу рентгеноструктурних досліджень і квантової хімії ім. О.В.Шишкіна Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України», кандидат хімічних наук



Ірина ОМЕЛЬЧЕНКО

Підпис к.х.н. Омельченко І.В. завіряю

Вчений секретар
к.х.н., ст. доц.




Іліас ЩЕРБАКОВ