

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

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора хімічних наук, доцента кафедри фармації
та технології органічних речовин ДВНЗ «Український державний
хіміко-технологічний університет»

Фарата Олега Костянтиновича

на дисертаційну роботу **Дмитра Володимировича Кобзева**

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

що представлена 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.

Відкриття нових органічних матеріалів зазвичай проходить по циклу зворотного зв'язку, який складається з проектування, синтезу і оцінки цільових властивостей. Структурне різноманіття досягається завдяки новим синтетичним методологіям або стратегіям функціоналізації на пізніх стадіях. Оптичні агенти ближнього інфрачервоного спектру (БІЧ) забезпечують конкурентну перевагу у порівнянні з барвниками, які випромінюють у ближній чи ультрафіолетовій області, завдяки підвищеній чутливості, покращеному профілю безпеки та більш глибокому проникненню у тканини у терапевтичному вікні, 700-900 нм електромагнітного спектру. У пошуках кращих оптичних агентів для візуалізації і діагностики з'явився новий клас БІЧ-випромінюючих агентів з багатообіцяючими оптичними властивостями. Запропонована дисертаційна робота присвячена дослідженню актуального наукового напрямку, а саме встановленню взаємозв'язку «структура – флуоресценція» галогенових похідних поліметинових барвників.

Робота є складовою частиною наукових досліджень, які виконувались згідно проєктів НАН України «Функціональні матеріали біомедичного призначення на основі галогеновмісних органічних сполук» (2020 р., № держреєстрації 0120U102660), «Флуоресцентні ціанінові та сквараїнові барвники з атомами галогенів у кінцевих гетероциклічних фрагментах» (2020 р., № держреєстрації 0120U101178), «Синтез і дослідження галогеновмісних поліметинових барвників та люмінофорів» (2022-2024 рр. № держреєстрації 0122U002235).

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

Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, представлених у роботі, забезпечено коректним застосуванням таких фізико-хімічних методів доведення будови та чистоти синтезованих галогеновмісних поліметинових сполук, як хімічний синтез, біокон'югація, тонкошарова і рідинна хроматографія, у тому числі високоефективна рідинна і гельпроникна хроматографія (ВЕРХ), елементний та рентгеноструктурний аналіз, ЯМР ^1H , ^{13}C -спектроскопія, мас-спектрометрія, електронна абсорбційна та емісійна спектроскопія для всіх барвників і кон'югатів. Доцільним було також використання квантово-хімічних розрахунків, флуоресцентної мікроскопії, візуалізації *in vivo* та проточної цитометрії для експериментів *in vivo*.

Висновки є логічним обґрунтуванням змісту дисертації і відповідають поставленим завданням. Наукова значимість одержаних результатів є незаперечною.

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

Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, п'яти розділів, загальних висновків та списку літератури. Обсяг основного тексту дисертації становить 143 сторінки друкованого тексту. В роботі представлено 4 таблиці, 48 рисунків і 8 схем. Список використаних джерел складається із 163 найменувань.

Огляд літератури (перший розділ) містить аналіз першоджерел стосовно існуючих класів флуорофорів. Автором проаналізовано вплив структури різних класів флуорофорів на фотофізичні властивості, відмічено недостатність інформації щодо впливу атомів галогену на властивості поліметинових барвників. Наголошено на необхідності розробки нового класу флуорофорів, а саме галогенованих поліметинових барвників.

Більшість літературних джерел, які було використано для аналізу, опубліковані в останні роки. Загалом аналіз викладено чітко та логічно.

Розділ 2 присвячено розробці ефективних методів синтезу галогенованих гептаметинціанінових барвників, які містять атоми галогену у кінцевих гетероциклічних фрагментах. Структури синтезованих речовин однозначно доведено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

Розділ 3 містить ретельне дослідження впливу введення важких атомів галогену у термінальний індоленіновий гетероцикл гептаметинціанінових барвників на спектрально-люмінесцентні властивості довгохвильових гептаметинціанінових барвників, а також зв'язку між структурою та спектральними властивостями. Зроблено висновки про відсутність значного впливу атомів галогенів (Cl, Br, J) на максимуми поглинання та флуоресценції. Але галогенування збільшує до 1,35 рази квантовий вихід досліджуваних зразків. Також зазначено вплив кількості та положення атомів галогену в сполуках на квантовий вихід синглетного кисню.

У **розділі 4** наведено дослідження спектральних властивостей розроблених нових гептаметинціанінових барвників, які містять до шести атомів йоду і їх здатність до фотодинамічної ерадикації збудників *S. aureus*, *E. coli* і *P. aeruginosa*. Проведено дослідження відібраних зразків на пригнічення росту пухлини раку молочної залози на мишах. Зроблено висновки, що наявність атомів йоду приводить до збільшення фотоцитотоксичності кон'югату. Отримані результати перспективні для створення ефективних інструментів фотоімунотерапевтичного лікування ракових захворювань.

П'ятий розділ містить перелік методів, які були використані в ході виконання дисертаційної роботи та опис методик синтезу, фізико-хімічні і спектральні характеристики усіх описаних в дисертаційній роботі речовин.

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

Головні положення дисертації викладені у спеціалізованих фахових виданнях, які відповідають спеціальності 102 Хімія. Основні наукові результати опубліковані у 10 наукових працях, зокрема 4 статті опубліковано в журналах, що індексуються міжнародними наукометричними базами Web of Science, Scopus та доповідались на міжнародних та всеукраїнських конференціях, за матеріалами яких опубліковано 6 тез доповідей.

5. Загальна оцінка дисертації та зауваження.

В цілому дисертаційна робота справляє позитивне враження. Вона є лаконічно побудованою та інформативно проілюстрованою. В дисертаційній роботі немає суттєвих недоліків, разом з тим виникають деякі питання та зауваження.

- Текст анотації (стор. 10) та вступу (стор. 23) є повністю ідентичними. Цього явища краще було б уникнути.
- В роботі наведено дані рентгеноструктурного дослідження для індолу **2.4c** та його метильованої за атомом нітрогену похідної **2.5c**. Скажіть, будь ласка, яку принципову інформацію, окрім доведення структури, це дає? Може краще було б зробити такий аналіз для досліджуваних барвників?
- Робота побудована навколо синтезу та дослідження галогенованих флуоресцентних гептаметинціанінових барвників з атомами галогену в кінцевих гетероциклічних фрагментах. А чи було досліджено вплив атомів галогену на спектральні характеристики барвників не лише в гетероциклічних, а й в полієнових фрагментах?
- В третьому розділі спектрально-люмінесцентні властивості було досліджено лише в метанолі. Чому було обрано лише цей розчинник?
- В експериментальній частині (стор. 106 і далі), де описуються спектри ЯМР ^{13}C , значення хімічних зсувів наведено з точністю до сотих, хоча точність приладу дозволяє визначити ці значення з точністю лише до десятих.
- Висновки 1 та 2 (стор. 125) по суті не є висновками, а лише описом стандартних операцій у відомих методиках. На мій погляд, їх треба було б переробити.

Втім зазначені зауваження жодним чином не впливають на загальне гарне враження від дисертаційної роботи і не зменшують зазначені наукові результати.

Відсутність порушень академічної доброчесності.

У дисертації та наукових публікаціях Дмитра Володимировича Кобзева відсутні порушення академічної доброчесності.

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» 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.

Доцент кафедри фармації та технології
органічних речовин ДВНЗ «Український
державний хіміко-технологічний університет»,
доктор хімічних наук

Олег ФАРАТ

Підпис д-р хім. наук Фарата О.К. завіряю,
вчений секретар, кандидат технічних наук



Лариса РУДНІСВА