

## Рішення спеціалізованої вченої ради про присудження ступеня доктора філософії

Спеціалізована вчена рада Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України», м. Харків, прийняла рішення про присудження Кобзеву Дмитру Володимировичу ступеня доктора філософії з галузі знань 10 Природничі науки на підставі прилюдного захисту дисертації «Довгохвильові галогеновані флуоресцентні поліметинові барвники для медико-біологічних застосувань» за спеціальністю 102 Хімія.

23 лютого 2024 року.

Кобзев Дмитро Володимирович, 1995 року народження, громадянин України, освіта вища: у 2018 році здобув вступний магістра на кафедрі біотехнології, біофізики та аналітичної хімії Навчально-наукового інституту хімічних технологій та інженерії Національного технічного університету "Харківський політехнічний інститут", за спеціальністю 162 Біотехнології та біоінженерія.

Кобзев Д.В. працює у відділі люмінесцентних матеріалів та барвників ім. Б.М. Красовицького Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України» з 2017 р. до цього часу (зараз – на посаді молодшого наукового співробітника).

З 01.11.2019 року по 31.10.2023 року Кобзев Д.В. навчався в аспірантурі Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України» за спеціальністю 102 Хімія галузі знань 10 Природничі науки.

Дисертацію виконано в Державній науковій установі «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України», м. Харків.

Науковий керівник: Татарець Анатолій Леонідович, завідувач відділу люмінесцентних матеріалів та барвників ім. Б.М. Красовицького Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України», кандидат хімічних наук. старший дослідник.

Здобувач має 4 наукові публікації за темою дисертації, всі опубліковані у періодичних наукових виданнях інших держав:

1. **Kobzev D.**, Semenova O., Tatars A., Bazylevich A., Gellerman G., Patsenker L. Antibody-guided iodinated cyanine for near-IR photoimmunotherapy. *Dyes Pigm.*, 2023; 212:111101. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2023.111101>.

2. Semenova O., **Kobzev D.**, Yazbak F., Nakonechny F., Kolosova O., Tatars A., Gellerman G., Patsenker L. Unexpected effect of iodine atoms in heptamethine cyanine dyes on the photodynamic eradication of Gram-positive and Gram-negative pathogens. *Dyes Pigm.*, 2021; 195:109745. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109745>.

3. Konovalova I.S., Shishkina S.V., **Kobzev D.**, Semenova O., Tatars A. Crystal structures and Hirshfeld analysis of 4,6- dibromoindolenine and its quaternized salt. *Acta*

*Cryst. E*, 2021; 77:1203–7. <https://doi.org/10.1107/S2056989021011385>.

4. Bokan M., Nakonechny F., Talalai E., Kobzev D., Gellerman G., Patsenker L. Photodynamic effect of novel hexa-iodinated quinono-cyanine dye on *Staphylococcus aureus*. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2020; 31:101866. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101866>.

У дискусії взяли участь голова і члени спеціалізованої вченої ради:

**Ліпсон Вікторія Вікторівна**, доктор хімічних наук, професор, провідний науковий співробітник відділу органічної та біоорганічної хімії Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України».

**Куцевол Наталія Володимирівна**, заступник декана хімічного факультету з наукової роботи Київського національного університету імені Тараса Шевченка МОН України, доктор хімічних наук, старший науковий співробітник. Оцінка позитивна із зауваженнями:

1. З обговорення синтетичної частини роботи не зовсім зрозуміло, чи є представлені методи синтезу вихідних матеріалів та барвників відомими, чи вони повністю були розроблені автором. У науковій новизні автор не зазначає, що були розроблені нові синтетичні методи одержання вихідних матеріалів або барвників, але у тексті дисертації наводяться посилання лише на власні публікації.

2. Не надано пояснення чому синтетичні виходи для деяких барвників значно вищі, ніж інших. Наприклад, барвник **2ICy7** одержано з виходом 38%, а барвник **2ICy7+** лише 15%. З чим це пов'язано?

3. Було б доцільно методом динамічного розсіювання світла дослідити наявність агрегації барвників різного складу у водному середовищі та буферному розчині, який використовується для біологічних тестувань. Відомо, що агрегативні процеси нівелюють фотосенсибілізуючу дію барвника. Зазвичай барвники розчиняють у ДМСО, а потім додають у водні або буферні розчини. При цьому може спостерігатися значна агрегація.

4. На мою думку, можна було б для найбільш перспективного барвника спробувати його капсулювання в полімерний наноносій для цільової доставки барвника в клітини пухлин. При такому підході можна було б уникнути агрегації барвника, підвищити його ефективність, а також нівелювати побічні ефекти на здорові клітин.

**Фарат Олег Костянтинович**, доцент кафедри фармації та технології органічних речовин Державного вищого навчального закладу «Український державний хіміко-технологічний університет», доктор хімічних наук. Оцінка позитивна із зауваженнями:

1. Текст анотації (стор. 10) та вступу (стор. 23) є повністю ідентичними. Цього явища краще було б уникнути.

2. 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?

3. 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?

4. В третьому розділі спектрально-люмінесцентні властивості було досліджено лише в метанолі. Чому було обрано лише цей розчинник?

5. В експериментальній частині (стор. 106 і далі), де описуються спектри ЯМР  $^{13}\text{C}$ , значення хімічних зсувів наведено з точністю до сотих, хоча точність приладу дозволяє визначити ці значення з точністю лише до десятих.

6. 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.

**Горобець Микола Юрійович**, старший науковий співробітник відділу органічної та біоорганічної хімії Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України», кандидат хімічних наук, старший дослідник. Оцінка позитивна із зауваженнями:

1. Назви статей в посиланнях написані по-різному – в деяких випадках всі слова назви, окрім першого, написані з маленької літери, в інших – з великої.

2. Зустрічаються помилки в скороченнях назв журналів (посилання [18] та [46]) або неповне посилання – [58].

3. Говорячи про добре відомі флуоресцентні барвники на початку огляду літератури автор більшою мірою логічно посилається на відповідні огляди з описом того чи іншого класу сполук, однак посилання [3] та [5] ведуть до наукових статей (не оглядів), що не дає загального уявлення про широту використання цих сполук як флуоресцентних барвників.

4. Посилання [4] на кумарини як клас флуоресцентних сполук – стаття про кумарини, але не про флуоресцентні, а про біоактивні.

5. Посилання [16] та [17] переплутані місцями.

6. Незрозуміло, яке відношення має посилання [35] до рисунку 1.5, під котрим воно надано.

7. Дисгармонійно виглядають посилання на огляди [53,54] по сонодинамічній терапії у розділі 1.3.2, присвяченому огляду фотодинамічної терапії.

8. Питання до рисунку 1.5 в літературному огляді: як можна трактувати зазначені квантові виходи флуоресценції та генерації синглетного кисню для сполуки 1.4, коли разом ці значення складають більше 100%?

9. На сторінці 41, на Схемі 2.1. існує плутанина з кількістю вихідних сполук в описаних реакціях, а також переліком замісників. Із подальшого обговорення витікає, що продукти **2.4g** та **2.4h** були отримані одночасно із однієї реакції, виходячи з 3-бромфенілгідразину **2.3g**. Для уникнення непорозумінь цей шлях реакції варто було окремо зазначити на схемі.

10. Сторінка 47 «triplet at 4.59 ppm of  $\text{NCH}_2$  and triplet at 2.62 ppm of  $\text{CH}_2\text{SO}_3$ » – відповідно до рисунку 2.3 з демонстрацією ПМР спектру сполуки **2.8** вказані сигнали важко назвати триплетами. Незалежно від можливих вад роздільної спроможності цього спектру, виходячи зі структури продукту, чи автор вважає, що можливо очікувати появу триплетів у спектрі для вказаних груп?

11. Сторінка 47 «In compound **2.5c**, the positive charge is localized on the nitrogen atom, which is caused by its quaternization». Якими фактами підтверджується це твердження?

12. На сторінці 52 після схеми 2.8 обговорюються різниця у реакційній здатності проміжних сполук в синтезі несиметричних йодованих барвників. Однак на схемі відсутні структури сполук **2.8** та **2.9** про які йдеться в обговоренні. Тому це питання потребує пояснення: яка саме проблема виникла з різною реакційною здатністю цих сполук і як вона була вирішена у роботі?

13. Квантовий вихід генерації синглетного кисню використовується в дисертації і в науковій літературі як стала характеристика фотосенсибілізатора. Вимірювання відбуваються в метанолі. Якщо я правильно розумію, синглетний кисень утворюється із кисню повітря, розчиненого в цьому розчиннику. Тому питання, чи не залежать результати вимірювання від вмісту кисню в метанолі?

14. В розділі 3.5 автор оперує термінами «normal heavy atom effect» і «anomalous heavy atom effect». Розуміючи що обидва ефекти є природним проявом змін шляхів затухання енергії фотозбудження під впливом важких атомів галогенів, чи не міг би дисертант сформулювати нове загальне правило або навіть закон про вплив важкого атому?

15. Розділ 3.6: про що говорять надані квантово-механічні розрахунки і як їхні результати були використані в дослідженні?

16. Стосовно досліджень протибактеріальної фотодинамічної активності: експерименти проводилися з попереднім інкубуванням клітин разом з фотосенсибілізатором впродовж 30 хвилин у темряві. Відомо, що цей час може істотно впливати на результати фотодинамічного знищення бактерій, що пов'язано зі швидкістю поглинання барвника клітинами. Чому в дослідженні було обрано саме такий час попереднього інкубування і чи не проводилися експерименти з його збільшенням?

17. Вади термінології та невдалі вислови або одруківки:

- bacterial treatment
- стор. 39 «as the photosensitizer for photoimmunotherapy thus far. [121-125].»
- стор. 42 «stronger conditions»
- стор. 43 «moderate yields (42–75%)», «moderate yield (60%)» на стор. 45
- «H» в назвах сполук часто написано без курсиву, наприклад, «trimethyl-3H-indol» - стор. 46, 47
- стор. 48 «during the reaction was occured»
- стор. 54 «Spectral purity of all synthesized dyes were determined by LCMS analysis»
- Рис. 4.4. (стор. 73) і далі Рис. 4.7., 4.8., 4.10., 4.11 термін «light exposure» був некоректно застосований замість «light dose» ( $\text{J}/\text{cm}^2$ ).

**Омельченко Ірина Владиславівна**, молодший науковий співробітник відділу рентгеноструктурних досліджень та квантової хімії ім. О. В. Шишкіна Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України», кандидат хімічних наук. Оцінка позитивна із зауваженнями:

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  $\pi$ -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.

Результати відкритого голосування

«За» 5 членів ради,

«Проти» — членів ради,

«Утрималось» — членів ради

На підставі результатів відкритого голосування та прийнятого рішення

**СПЕЦІАЛІЗОВАНА ВЧЕНА РАДА ДЕРЖАВНОЇ НАУКОВОЇ  
УСТАНОВИ «НАУКОВО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ КОМПЛЕКС «ІНСТИТУТ  
МОНОКРИСТАЛІВ» НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ»  
УХВАЛИЛА:**

1. Дисертація Кобзева Дмитра Володимировича на тему «Довгохвильові галогеновані флуоресцентні поліметинові барвники для медико-біологічних застосувань», що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – «Хімія», Галузь знань 10 – Природничі науки, є завершеним самостійним науковим дослідженням і відповідає вимогам «Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук в закладах вищої освіти (наукових установах)», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 р. № 261 та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.
2. Присудити Кобзеву Дмитру Володимировичу ступінь доктора філософії з галузі знань 10 Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія.
3. Рішення разової спеціалізованої вченої ради затвердити і передати до аспірантури Установи.
4. Завідувачу аспірантури підготувати наказ про видачу Кобзеву Дмитру Володимировичу диплома доктора філософії та додатка до нього європейського зразка.

Голова спеціалізованої вченої ради  
доктор хімічних наук, професор

Вікторія ЛПСОН

Підпис Вікторії ЛПСОН засвідчую.

Вчений секретар  
Державної наукової  
установи «Науково-технологічний  
комплекс «Інститут монокристалів»  
Національної академії наук України»



Іліас ЩЕРБАКОВ