

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник генерального директора
з наукової роботи
Державної наукової установи
«Науково-технологічний комплекс
«Інститут монокристалів»
Національної академії наук України»


 Костянтин БЄЛШКОВ

«21» грудня 2023 р.

ВИТЯГ

з протоколу № 15 онлайн-засідання хімічної секції Вченої ради
ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України
від 21 грудня 2023 р.

ГОЛОВУЮЧИЙ: чл.-кор. НАН України, д.х.н., проф. Чебанов Валентин Анатолійович (перший заступник генерального директора з наукової роботи, голова хімічної секції Вченої ради).

СЕКРЕТАР: к.х.н. Широбокова Марія Георгіївна (старший науковий співробітник відділу органічної та біоорганічної хімії, секретар хімічної секції Вченої ради).

ПРИСУТНІ: 37 осіб, з них:

14 членів хімічної секції Вченої ради (з 17 за списком. Склад хімічної секції Вченої ради затверджено наказом генерального директора від 06.05.2028 № 57-1 із змінами, внесеними наказами генерального директора від 06.06.2021 р. № 69, від 11.11.2021 р. № 114 та від 02.10.2023 р. № 113):

чл.-кор. НАН України, д.х.н., проф. В. Чебанов, д.х.н., проф. С. Десенко, к.фарм.н., с.н.с. О. Безугла, к.х.н., с.д. К. Беліков, к.х.н., с.д. К. Брильова, д.х.н., проф. О. Кириченко, к.х.н., с.д. О. Кривошей к.х.н., доц. О. Кулик, д.х.н., проф. В. Ліпсон, к.х.н. І. Омельченко, **к.х.н., с.д. А. Татарець (науковий керівник)**, к.х.н. М. Широбокова, к.х.н., с.д. С. Шишкіна, к.х.н., с.д. І. Щербаков.

22 співробітники наукових відділів:

д.х.н. проф. О. Циганков, к.х.н. Г. Власенко, к.х.н. О. Колосова, к.х.н. В. Вакула, к.х.н., с.д. М. Горобець, к.х.н. Є. Гладков, к.вет.н. Н. Рудова, к.х.н., с.д. Я. Сахно, к.х.н. В. Сарасв, к.х.н. О. Збруєв, І. Єрмоленко, О. Обухова, С. Старко, О. Бедник, О. Степаненко, О. Литвинова, М. Пужайчерета, Д. Мяснікова (*аспірантка НТК ІМК НАНУ*), М. Шишкіна (*аспірантка НТК ІМК НАНУ*), А. Ващенко (*студент ХНУ ім. В.Н.Каразіна*), В. Верещак (*студент НТУ XIII*), Т. Савлук (*студентка НТУ XIII*).

Серед присутніх 5 докторів хімічних наук і 16 кандидатів хімічних наук – фахівці із спеціальності 102 Хімія, з якої виконано дисертацію.

СЛУХАЛИ:

1. Результати дисертаційної роботи здобувача КОБЗЕВА Дмитра Володимировича на тему: «Довгохвильові галогеновані флуоресцентні поліметинові барвники для медико-біологічних застосувань», поданої на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 10 Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія.

Науковий керівник: ТАТАРЕЦЬ Анатолій Леонідович, кандидат хімічних наук, старший дослідник, завідувач відділу люмінесцентних матеріалів та барвників.

Тему дисертаційної роботи «Довгохвильові галогеновані флуоресцентні поліметинові барвники для медико-біологічних застосувань» затверджено на засіданні Вченої ради ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України» (протокол № 12 від 27.12.2019 р.).

2. Виступ здобувача, Кобзева Дмитра Володимировича.

3. Запитання до здобувача за темою дисертації ставили: кандидат хімічних наук Омельченко Ірина Владиславівна, кандидат ветеринарних наук. Рудова Наталія Геннадіївна, кандидат хімічних наук, старший дослідник Горобець Микола Юрійович, доктор хімічних наук, професор Десенко Сергій Михайлович, доктор хімічних наук, професор Ліпсон Вікторія Вікторівна, доктор хімічних наук, професор Кириченко Олександр Васильович, кандидат хімічних наук, старший дослідник Щербаков Іліас Бен-Хамудович, доктор хімічних наук, професор, чл.-кор. НАН України Чебанов Валентин Анатолійович.

4. Виступ наукового керівника, Татарця Анатолія Леонідовича.

5. В обговоренні наукової роботи взяли участь: кандидат хімічних наук, старший дослідник Горобець Микола Юрійович, кандидат хімічних наук. Омельченко Ірина Владиславівна, доктор хімічних наук, професор Десенко Сергій Михайлович, доктор хімічних наук, професор Ліпсон Вікторія Вікторівна, доктор хімічних наук, професор, чл.-кор. НАН України Чебанов Валентин Анатолійович.

УХВАЛИЛИ:

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації КОБЗЕВА Дмитра Володимировича на тему: «Довгохвильові галогеновані флуоресцентні поліметинові барвники для медико-біологічних застосувань», поданої на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 10 Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія

Обґрунтування вибору теми дослідження.

На сьогоднішній день широкого розповсюдження набули флуоресцентні методи дослідження в біологічній і медичній областях, а також в клінічній діагностиці. Із розвитком персоналізованої медицини почали використовувати флуоресцентні барвники також для отримання терапевтичного ефекту, що відкрило новий підхід у медицині – тераностику (одночасна діагностика та лікування окремих пацієнтів). Але лише довгохвильове світло (600–900 нм) в так званому «оптичному вікні» слабо поглинається біооб'єктами і має незначний вплив на процеси, що відбуваються в організмі і тому барвники для тераностики повинні поглинати світло саме у цьому спектральному діапазоні. Зрозуміло, що накладення таких обмежень на спектральну область флуоресцентних барвників істотно зменшує їх різноманітність. Таким чином, одержання нових яскравих довгохвильових барвників, що можна використовувати одночасно як для діагностики, так і для лікування, є актуальним завданням сьогодення. Ціаніни є найбільш перспективним класом барвників завдяки значній гнучкості їх спектральних, фотофізичних і фотохімічних властивостей. Гептаметинціанінові барвники мають дуже низьку фототоксичність і добре підходять до «оптичного вікна» у ближньому інфрачервоному діапазоні, тому вони широко використовуються як діагностичні інструменти. Окрім використання як флуоресцентних маркерів, гептаметинціанінові барвники можна використовувати як сенсibilізатори для фотодинамічної терапії. Однак, низька фототоксичність ціанінів ускладнює їх застосування для лікування. Відомий спосіб підвищення фототоксичності барвника полягає у введенні важких атомів у його структуру. Проте, у літературі вплив важких атомів галогенів, таких як бром та йод, на спектральні та фотохімічні властивості гептаметинціанінів на цей час залишається недостатньо вивченим.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Наукові дослідження виконувалися згідно з власним індивідуальним планом здобувача, а також згідно з тематичними планами науково-дослідних робіт відділу. Зокрема він був одним з виконавців тем відомчого замовлення НАН України «Функціональні матеріали медико-біологічного

призначення на основі галогеновмісних органічних сполук» (2020 р., номер державної реєстрації 0120U102660), «Флуоресцентні ціанінові та сквараїнові барвники з атомами галогенів в термінальних гетероциклічних фрагментах» (2020 р., номер державної реєстрації 0120U101178) та «Синтез та дослідження галогеновмісних поліметинових барвників та люмінофорів» (2022-2024 рр., номер державної реєстрації 0122U002235).

Мета і завдання дослідження.

Метою роботи є розробка нових галогенованих флуоресцентних гептаметинціанінових барвників для вивчення впливу важких атомів на ці барвники для вдосконалення матеріалів для тераностики, фотодинамічної терапії (ФДТ) і фотоімунотерапії (ФІТ).

Для досягнення зазначеної мети необхідно було вирішити наступні задачі:

1. Синтез та дослідження спектральних властивостей йодованих, бромованих та хлорованих гептаметинціанінових барвників для визначення зв'язку між їх структурними властивостями відповідно до кількості та положення атомів галогену, введених до структури флуорофора.

2. Одержання йодованих гептаметинціанінових фотосенсибілізаторів для застосування в антимікробній фотодинамічній терапії (APDT): синтез серії нових йодованих гептаметинціанінових фотосенсибілізаторів (ФС) з варіюванням кількості та положення атомів йоду, дослідження їх спектральних властивостей, ефективності генерації активних форм кисню, здатності до поглинання клітинами та фоточитотоксичності щодо грампозитивних (*S. aureus*) та грамнегативних (*E. coli* та *P. aeruginosa*) бактеріальних патогенів у APDT.

3. Розробка керованого антитілами йодованого гептаметинціанінового фотосенсибілізатора для фотоімунотерапії (PIT): синтез нового гідрофільного йодованого гептаметинціанінового фотосенсибілізатора (PS), кон'югація його з антитілом трастузумаб (Ab) і дослідження отриманого кон'югата PS-Ab у фотодинамічному та імунотерапевтичному лікуванні раку на моделі «голих» мишей.

Об'єкт дослідження.

Об'єктом дослідження є вплив атомів галогенів на спектральні, фотофізичні та фотохімічні властивості, та на біологічну дію гептаметинціанінових флуоресцентних барвників.

Предмет дослідження.

Предметом дослідження є галогеновані органічні флуоресцентні барвники, зокрема гептаметинціанінові барвники, модифіковані атомами хлору, бром, йоду, та їх кон'югати з моноклональними антитілами.

Методи дослідження.

У дисертаційній роботі застосовано такі методи дослідження, як органічний синтез і біокон'югація; мас-спектрометрія, ЯМР-спектроскопія для визначення та підтвердження структури синтезованих сполук; тонкошарова хроматографія (ТШХ) і рідинна хроматографія (РХ), у тому числі високоефективна рідинна (ВЕРХ) і гель-проникаюча хроматографія для очищення і визначення чистоти проміжних продуктів і цільових барвників і кон'югатів барвників з моноклональними антитілами; електронна абсорбційна та емісійна спектроскопія для всіх барвників і кон'югатів; квантово-хімічні розрахунки; флуоресцентна мікроскопія, *in vivo* візуалізація та проточна цитометрія.

Наукова новизна дослідження:

Вперше було:

- синтезовано гептаметинціанінові барвники з різною кількістю (від 1 до 6) атомів йоду або бром в термінальних гетероциклічних фрагментах;

- досліджено зв'язок між структурою та властивостями галогенованих гептаметинціанінових барвників відповідно до положення атомів галогену;

- встановлено, як регулювати ключові властивості (квантовий вихід флуоресценції (Φ_F) і синглетного кисню (Φ_Δ)) для гептаметинціанінових барвників шляхом зміни кількості та положення атомів галогену;
- оцінено вплив кількості атомів йоду в гептаметидах на фотоцитотоксичний ефект до бактерій;
- показано, що йодовані гептаметинціанінові барвники придатні для лікування та фотоінактивації грампозитивних і грамнегативних бактерій;
- запропоновано використання фотоімунотерапевтичного кон'югату «ціаніновий барвник – моноклональне антитіло» та продемонстровано його ефективність для тераностики раку.

Наукове значення виконаного дослідження.

Дисертація містить нові науково обґрунтовані теоретичні та експериментальні результати проведених досліджень, що мають істотне значення для хімії гетероциклічних сполук, хімії фотохімічних перетворень та хімії функціональних матеріалів медико-біологічного призначення, що підтверджується публікаціями в провідних наукових журналах, свідчить про особистий внесок здобувача в науку та характеризується єдністю змісту. В дисертації вперше досліджуються зв'язки між структурою та властивостями галогенованих гептаметинціанінових барвників відповідно до положення атомів галогену та запропоновані підходи до використання гептаметинціанінових барвників як матеріалів для фотодинамічної терапії, фотоімунотерапії та тераностики.

Практична цінність результатів дослідження.

Практична цінність результатів дослідження полягає у тому, що це дослідження допомагає в розробці ціанінових барвників ближнього інфрачервоного (БІЧ) діапазону з бажаними властивостями для флуоресцентної візуалізації, діагностики та, особливо, фотодинамічної терапії та тераностики. Розроблені барвники ефективні для фотоерадикації бактерій, що дозволяє обійти проблему стійкості бактерій до ліків. Наявність карбоксильної групи потенційно дозволяє подальше зв'язування цих барвників з різними носіями. Було показано, що кон'югати на основі гептаметинціанінових барвників ефективні для *in vivo* діагностики та лікування раку при використанні у фотоімунотерапії. Таким чином, це дослідження розширює можливості використання БІЧ ціанінових барвників.

Особистий внесок здобувача.

Особистий внесок здобувача полягає у систематизації даних літератури за темою дисертації, виконанні синтезу, очистки та структурної ідентифікації всіх барвників та їх кон'югатів з моноклональними антитілами; проведенні всіх спектральних досліджень, а саме, вимірюванні електронних спектрів поглинання і флуоресценції, визначенні квантових виходів флуоресценції, коефіцієнтів екстинкції, квантових виходів синглетного кисню, математичному аналізу та обробці одержаних результатів; виконанні роботи з мишами, а саме, візуалізації пухлин, заміри пухлин, обробки результатів проточної цитофлуориметрії. Також, було прийнято участь постановці завдань, обговоренні результатів досліджень та формулювання висновків, а також у підготовці матеріалів та написанні публікацій.

Апробація результатів дослідження.

Результати досліджень, що викладено в дисертації, були представлені автором та обговорені на фахових конференціях, а саме: XIV Всеукраїнській конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії (CYS2023) (2023, Харків, Україна), 5th International Caparica Conference on Chromogenic and Emissive Materials (IC3EM2022) (2022, Caparica, Portugal); International Scientific-Practical Conference "Georgian Scientific Pharmacy: Past and Present" (ISPC-2022) (2022, Tbilisi, Georgia); ICRS-PAT Joint Workshop (2021, Ma'alot-Tarshiha, Israel); 12th International Conference "Electronic Processes in Organic and Inorganic Materials" (ICEPOM-12) (2020, Kamianets-Podilskyi, Ukraine); Central European Conference on Photochemistry (CECP-2020) (2020, Bad Hofgastein, Austria).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 робіт, з яких 4 статті (всі – у зарубіжних періодичних виданнях інших держав, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus) та 6 тез доповідей у збірках матеріалів міжнародних закордонних і українських конференцій.

Список опублікованих праць за темою дисертації

Статті в іноземних виданнях:

(статті у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus (крім видань держави, визнаної Верховною Радою України державою-агресором))

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>. *(Здобувачем зроблено кон'югат моноклональне антитіло–барвник, визначено спектрально-люмінесцентні характеристики та квантовий вихід синглетного кисню барвника та кон'югата, проведено in vivo дослідження на моделі «голий мишей» (візуалізація, рост пухлини, тощо), виконано обробку усіх результатів дослідження для представлення усіх графічних матеріалів публікації, підготовлено драфт публікації, брав участь у синтезі гептаметинціанінового барвника.)*
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>. *(Здобувачем синтезовано частину вихідних матеріалів та флуоресцентних барвників, брав участь у підготовці написання публікації.)*
3. Konovalova IS, Shishkina SV, **Kobzev D**, Semenova O, Tatars A. Crystal structures and Hirshfeld analysis of 4,6- dibromoindolenine and its quaternized salt. *Acta Crystallogr Sect E Crystallogr Commun* 2021;77:1203–7. <https://doi.org/10.1107/S2056989021011385>. *(Здобувачем синтезовано досліджувані речовини.)*
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>. *(Здобувачем синтезовано вихідні матеріали, брав участь у підготовці публікації.)*

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота складається зі вступу, 5 розділів основної частини, висновків, списку використаних джерел зі 163 найменувань. Повний обсяг роботи становить – 143 сторінки, в тому числі 8 схем, 48 рисунків, 4 таблиці.

Характеристика особистості здобувача.

Кобзев Дмитро Володимирович під час роботи та навчання в аспірантурі проявив себе як ініціативний, цілеспрямований спеціаліст з добрими базовими знаннями в галузі органічної та фізичної органічної хімії, біофізики, а також органічного матеріалознавства. Це дозволило йому швидко освоїти особливості тонкого органічного синтезу та методів біокон'югації, фізико-хімічних методів дослідження органічних барвників і люмінофорів, електронну абсорбційну та флуоресцентну спектроскопію, квантово-хімічні методи розрахунків та хроматографічний аналіз у різних варіантах, ЯМР- та мас-спектрометрію для визначення та підтвердження структури синтезованих сполук, *in vivo* візуалізацію, проточну цитометрію, методи роботи в мікробіологічній лабораторії, а також проведення експериментів з живими тваринами *in vivo*. Всі ці знання він вмів використовувати під час роботи над дисертацією та при виконанні планових тем Національної академії наук України і міжнародних проєктів Українського науково-технологічного центру. Дмитро Володимирович є самостійним,

ерудованим спеціалістом, що володіє сучасними методами синтетичної органічної хімії, експериментальними і теоретичними фізико-хімічними та біофізичними методами досліджень, навичками роботи з біологічними об'єктами та *in vivo* візуалізації.

Кобзев Дмитро Володимирович відрізняється відповідальним ставленням до своїх посадових обов'язків, сумлінною працею, професійною майстерністю. Він достатньо вільно спілкується українською та англійською мовами, увічливий, комунікабельний та працелюбний. Його характеризує відданість своїй справі.

Оцінка мови та стилю дисертації. Дисертацію виконано фаховою англійською мовою, текстове подання матеріалу відповідає стилю науково-дослідної літератури.

У ході обговорення дисертації до неї не було висунуто жодних зауважень щодо самої суті роботи.

У результаті попередньої експертизи дисертації **КОБЗЕВА Дмитра Володимировича** і повноти опублікування основних результатів дослідження

УХВАЛЕНО:

1. Дисертація **КОБЗЕВА Дмитра Володимировича** «Довгохвильові галогеновані флуоресцентні поліметинові барвники для медико-біологічних застосувань» є завершеною науковою працею, у якій розв'язано конкретне наукове завдання з розробки нових галогенованих флуоресцентних гептаметинціанінових барвників для вивчення впливу важких атомів на ці барвники з метою вдосконалення матеріалів для тераностики, фотодинамічної терапії (ФДТ) і фотоімунотерапії (ФІТ), що має важливе значення для галузі знань 10 Природничі науки.

2. У чотирьох наукових публікаціях повністю відображені основні результати дисертації, з них усі 4 статті – у наукових періодичних виданнях інших держав.

3. Дисертація відповідає спеціальності 102 Хімія, вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» та вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 р. № 261, пп. 6, 7, 8 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.

4. З урахуванням наукової зрілості та професійних якостей **КОБЗЕВА Дмитра Володимировича** дисертація «Довгохвильові галогеновані флуоресцентні поліметинові барвники для медико-біологічних застосувань» рекомендується до захисту на здобуття ступеня доктора філософії у разовій спеціалізованій вченій раді за спеціальністю 102 Хімія.

5. Рекомендувати вченій раді НТК «Інститут монокристалів» НАНУ затвердити такий склад разової спеціалізованої вченої ради:

Голова 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» України.

Рецензенти:

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

Омельченко Ірина Владиславівна, кандидат хімічних наук, 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».

Опоненти:

Куцевол Наталія Володимирівна, доктор хімічних наук, старший науковий співробітник, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, заступник декана хімічного факультету з наукової роботи.

Фарат Олег Костянтинович, доктор хімічних наук, доцент кафедри фармації та технології органічних речовин Державного вищого навчального закладу «Український державний хіміко-технологічний університет» МОН України (м. Дніпро).

За затвердження висновку проголосували:

за – 14 (*чотирнадцять*)

проти – немає

утримались – немає)

Презентація на 30 стор. додається.

Головуючий на засіданні

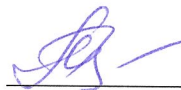
перший заступник
генерального директора
з наукової роботи,
чл.-кор. НАНУ, д.х.н., проф.



Валентин ЧЕБАНОВ

Секретар засідання

старший науковий співробітник
відділу органічної
та біоорганічної хімії, к.х.н.



Марія ШИРОБОКОВА