Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U000423

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 17-01-2024

Статус: Наказ про видачу диплома

Реквізити наказу МОН / наказу закладу: Наказ Установи від 12.03.2024 № 30

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кобзев Дмитро Володимирович
2. Dmytro Kobzev

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 102

Назва наукової спеціальності: Хімія

Галузь / галузі знань: природничі науки

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Хімія

Дата захисту: 23-02-2024

Спеціальність за освітою: Біотехнології та біоінженерія

Місце роботи здобувача: Державна наукова установа Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 23759880

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 60, Харків, Харківський р-н., 61072, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 4248

Повне найменування юридичної особи: Державна наукова установа Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 23759880

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 60, Харків, Харківський р-н., 61072, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Державна наукова установа Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 23759880

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 60, Харків, Харківський р-н., 61072, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Англійська

Коди тематичних рубрик: 31.21.27, 61.39.47, 29.31.23, 31.21.17

Тема дисертації:

1. Довгохвильові галогеновані флуоресцентні поліметинові барвники для медико-біологічних застосувань
2. Long-wavelength halogenated fluorescent polymethine dyes for biomedical applications

Реферат/анотація:

1. На сьогоднішній день широкого розповсюдження набули флуоресцентні методи дослідження в біологічній і медичній областях, а також в клінічній діагностиці. Флуоресцентні сполуки використовуються як діагностичні засоби, оскільки вони є основними компонентами для впровадження будь-якого методу флуоресцентних досліджень. Проте, із розвитком персоналізованої медицини, що вимагає значних досліджень на живих клітинах та організмах in vivo, виникла ідея використання флуоресцентних барвників для отримання терапевтичного ефекту, що відкрило новий підхід у медицині – тераностику (одночасна діагностика та лікування окремих пацієнтів). Щоб отримати флуоресцентний сигнал або терапевтичний ефект від таких молекул, вони повинні поглинати світло. Слід зауважити, що лише довгохвильове світло (600–900 нм) в так званому «оптичному вікні» слабко поглинається біологічними макромолекулами, водою та іншими компонентами біооб'єктів і має незначний вплив на процеси, що відбуваються в організмі.

Зрозуміло, що накладення таких обмежень на спектральну область флуоресцентних барвників істотно зменшує їх різноманітність. Крім того, будь який флуоресцентний барвник повинен мати такі властивості: високий коефіцієнт екстинкції та квантовий вихід флуоресценції; достатня розчинність у воді та фізіологічних середовищах; прийнятна фото- і хімічна стабільність. Таким чином, одержання нових яскравих довгохвильових барвників, що можна використовувати 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 (БІЧ) діапазоні, тому вони широко використовуються як діагностичні інструменти. Окрім використання як флуоресцентних маркерів, гептаметинціанінові барвники можна використовувати як сенсибілізатори для фотодинамічної терапії (ФДТ). Відомий спосіб підвищення фототоксичності барвника полягає у введенні важких атомів у його структуру. Основною метою цього дослідження є розробка 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). Для досягнення цієї мети синтезовано ряд БІЧ ціанінових барвників з атомами йоду, брому та хлору та визначено їх спектральні властивості. При виконанні цієї роботи вперше: синтезовано систематичний ряд гептаметинціанінових барвників з різною кількістю (від 1 до 6) атомів йоду або брому в термінальних гетероциклічних фрагментах; вивчено зв'язок між структурою та властивостями галогенованих гептаметинціанінових барвників щодо кількості і положення атомів галогену; встановлено, як регулювати основні властивості (□Fl і □Δ) для гептаметинціанінових барвників, змінюючи кількість і положення атомів галогенів; оцінено вплив кількості атомів йоду в гептаметинціанінових барвниках на фотоцитотоксичний ефект до бактерій; показано, що йодовані гептаметинціанінові барвники придатні для лікування і фотоінактивації грам-позитивних і грам-негативних бактерій; одержано кон'югат "ціаніновий барвник – моноклональне антитіло", який проявляє фотоімунотерапевтичну дію і придатний для тераностики раку. Практична цінність результатів дослідження полягає у встановленні закономірностей для одержання БІЧ ціанінових барвників з бажаними властивостями для флуоресцентної візуалізації, діагностики та, особливо, фотодинамічної терапії та тераностики. Розроблені барвники ефективні для фотоерадикації бактерій, що дозволяє обійти проблему резистентності бактерій до антибіотиків. Одержані барвники, що містять карбоксильну групу, придатні для подальшої функціоналізації шляхом їх кон'югації з різними носіями для підвищення афінності до бажаної цілі. Так, кон'югати на основі гептаметинціанінових барвників показали високу ефективність для in vivo діагностики та лікуванні раку при фотоімунотерапевтичному застосуванні. Таким чином, це дослідження розширює можливості використання БІЧ ціанінових барвників.

2. Nowadays fluorescent research methods in the biological and medical fields and clinical diagnosis have become widespread. Being the main elements for the implementation of any fluorescent research method, fluorescent compounds have long been used as diagnostic tools. But with the development of personalized medicine requiring significant research on living cells and even organisms in vivo came the idea of using fluorescent dyes to provide a therapeutic effect raising a new approach in medicine – theranostics (simultaneous diagnosis and treatment of individual patients). To obtain a fluorescent signal or a therapeutic effect from such molecules, they must absorb light. It should be noted that only long-wavelength light (600–900 nm) in the so called "optical window" is poorly absorbed by biological macromolecules, water, and other components of bioobjects and has little effect on the processes occurring in the body. It is clear that the imposition of such restrictions on the spectral region of fluorescent dyes significantly reduces their diversity. Moreover, any fluorescent dye must have the following properties: high extinction coefficient and fluorescence quantum yield; sufficient solubility in water and physiological issues; reasonable photo- and chemical stability. Thus, obtaining new bright long-wavelength dyes that can be used for both diagnostic purposes and treatment is a pressing task today. Cyanines are the most promising dye class due to the considerable flexibility of their spectral, photophysical, and photochemical properties. Heptamethine cyanine dyes have very low phototoxicity and they fit well to the near-infrared (NIR) "optical window", which is why they are widely used as diagnostic tools. For instance, Indocyanine green is used in

in vivo diagnostics and surgery. In addition to their use as fluorescent markers, heptamethine cyanine dyes can be used as sensitizers for photodynamic therapy (PDT) applications. However, the low phototoxicity of cyanines hampers their treatment applications. For that purpose, a known way to increase the phototoxicity of a dye is to incorporate heavy atoms into the dye structure. In the literature, however, the influence of heavy halogen atoms such as bromine and iodine on the spectral and photochemical properties of heptamethine cyanines remains poorly studied. The main goal of this research was the development of novel halogenated fluorescent heptamethine cyanine dyes to explore heavy atom impact on these dyes to develop materials for theranostics, photodynamic therapy (PDT), and photoimmunotherapy (PIT) applications. To achieve the main goal of this work, we synthesized a set of NIR cyanine dyes with iodine, bromine, and chlorine atoms as well as evaluated their spectral properties. In this work for the first time we synthesized heptamethine cyanine dyes with different numbers (from 1 to 6) of iodine or bromine atoms in terminal heterocyclic moieties; studied the structure-properties relationships of halogenated heptamethine cyanine dyes with respect to the amount and positions of halogen atoms; set how to adjust the key properties (fluorescence quantum yield ¤Fl and singlet oxygen quantum yield ¤Δ) for heptamethine cyanine dyes changing the amount and positions of halogen atoms; evaluated the influence of the number of iodine atoms in heptamethines on the photocytotoxic effect on bacteria; showed that iodinated heptamethine cyanine dyes are suitable for the treatment and photoinactivation of gram-positive and gram-negative bacteria; introduced the use of photoimmunotherapeutic "cyanine dye – monoclonal antibody" conjugate and demonstrated its efficacy for cancer theranostics. Practical significance of the obtained results. This study helps in the designing of NIR cyanine dyes with the desired properties for fluorescence imaging, diagnostics, and, especially, photodynamic therapies and theranostics. The developed dyes are effective for photoeradication of bacteria circumventing bacterial drug resistance. The presence of carboxylic function potentially enables further binding of these dyes to various carriers. It has been shown that conjugates based on heptamethine cyanine are effective for in vivo diagnostics and cancer treatment in photoimmunotherapy applications. Thus, this study expands applications exploiting NIR cyanine dyes.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Не застосовується

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- 1. Kobzev D, Semenova O, Tatarets 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, Tatarets 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 IS, Shishkina SV, Kobzev D, Semenova O, Tatarets 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.
- 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.

- 5. Кобзев Д.В., Татарець А.Л. Галогеновмісні гептаметинціанінові барвники для медико-біологічних застосувань. XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії (CYS2023), 10–12 жовтня 2023 р., Харків, Україна. – С. 41.
- 6. Kobzev D, Semenova O, Tuchinsky H, Tatarets A, Gellerman G, Patsenker L. Antibody-guided iodinated NIR cyanine for fluorescently monitored photoimmunotherapy. 5th International Caparica Conference on Chromogenic and Emissive Materials (IC3EM2022), 3-7 July, 2022, Caparica, Portugal. – P 233.
- 7. Kobzev D, Semenova O, Tatarets A, Gellerman G, Patsenker L. Breast cancer photoimmunotherapeutic treatment with novel antibody-guided iodinated photosensitizer. International Scientific-Practical Conference Georgian Scientific Pharmacy: Past and Present (ISPC-2022), 1-2 October, 2022, Tbilisi, Georgia. – P-67.
- 8. Semenova O, Kobzev D, Yazbak F, Nakonechny N, Tatarets A, Gellerman G, Patsenker L. Delivery of iodinated heptamethine indocyanine photosensitizing drugs to gram-positive and gram-negative pathogens for antimicrobial photodynamic therapy (APDT), ICRS-PAT Joint Workshop, 3-7 October, 2021, Ma'alot-Tarshiha, Israel. – P-30.
- 9. Kobzev D, Semenova O, Obukhova O, Khabuseva S, Kolosova O, Stepanenko O, ▫ Tatarets A. Influence of heavy halogen atoms on spectral properties and quantum yields of heptamethine cyanine dyes, XII International Conference Electronic Processes in Organic and Inorganic Materials (ICEPOM-12), 1–5 June 2020, Kamianets-Podilskyi, Ukraine. – P. 21.
- 10. Kobzev D, Semenova O, Tatarets A. Photostability and spectral properties of heptamethinecyanine dyes with substitutions in the polymethine chain, Central European Conference on Photochemistry (CECP-2020), 9–13 February 2020, Bad Hofgastein, Austria. – P. 74.

Наукова (науково-технічна) продукція: матеріали; методи, теорії, гіпотези

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впровадження не планується

Зв'язок з науковими темами: 0120U102660 0120U101178 0122U002235

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Татарець Анатолій Леонідович

2. Anatoliy Tatarets

Кваліфікація: к.х.н., с.д., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна наукова установа Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 23759880

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 60, Харків, Харківський р-н., 61072, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Куцевол Наталія Володимирівна

2. Nataliya V. Kutsevol

Кваліфікація: д.х.н., с.н.с., 02.00.06

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 60, Київ, 01033, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Фарат Олег Костянтинович

2. Oleh K. Farat

Кваліфікація: д.х.н., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:
;https://scholar.google.com.ua/citations?user=iyYOfcQAAAAJ&hl=uk;https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55180626800

Повне найменування юридичної особи: Державний вищий навчальний заклад "Український державний хіміко-технологічний університет"

Код за ЄДРПОУ: 02070758

Місцезнаходження: просп. Гагаріна, буд. 8, Дніпро, Дніпровський р-н., 49005, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Горобець Микола Юрійович

2. Mykola Gorobets

Кваліфікація: к.х.н., с.д., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна наукова установа Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 23759880

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 60, Харків, Харківський р-н., 61072, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Омельченко Ірина Владиславівна

2. Iryna V. Omelchenko

Кваліфікація: к. х. н., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна наукова установа Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 23759880

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 60, Харків, Харківський р-н., 61072, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради — Ліпсон Вікторія Вікторівна

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні — Ліпсон Вікторія Вікторівна

Відповідальний за підготовку облікових документів — Широбокова Марія Георгіївна

Реєстратор — УкрІНТЕІ

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності



Юрченко Тетяна Анатоліївна