

«6D060600 - Химия» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесіне іздену үшін ұсынылған Мырзахметов Бауржан Аскарбековичтің «Фотодинамикалық терапияда қолданылатын фотосенсибилизаторлардың физика-химиялық қасиеттері және кванттық-химиялық есептеулері» тақырыбындағы диссертациялық жұмысына ресми рецензенттің

### СЫН-ШҚРІ

р/н №	Критерийлер	Критерийлер сәйкестігі	Ресми рецензенттің ұстанымы
1.	Диссертация тақырыбының (бекіту күніне) ғылымның даму бағыттарына және/немесе мемлекеттік бағдарламаларға сәйкестігі	1.1 Ғылымның даму бағыттарына және/немесе мемлекеттік бағдарламаларға сәйкестігі: 2) Диссертация басқа мемлекеттік бағдарлама аясында орындалған (бағдарламаның атауы)	Диссертациялық жұмыс арнайы жарық жұтатын дәрілер мен жарық көмегімен зиянды жасушаларды жоюға бағытталған емдеу тәсілдерінің бірі болып табылатын – фотодинамикалық терапияда қолданылатын фотосенсибилизаторлардың физика-химиялық қасиеттерін зерттеуге және осыған байланысты кванттық-химиялық есептеулер жүргізуге арналған. Диссертациялық жұмыстың бір бөлігі Еуропалық Одақтың бастамасымен және үдемелі қаржыландырумен құрылған, студенттердің академиялық ұтқырлық бойынша жоғары білімінің сапасын көтеруге бағытталған Эразмус+ халықаралық бағдарламасы бойынша Лоррейн университетінде орындалды.
2.	Ғылымға маңыздылығы	Жұмыс ғылымға елеулі үлесін қосады, ал оның маңыздылығы ашылған.	Алынған зерттеу жұмыстарының нәтижелері, ісік ауруларын емдеуде қолданылатын фотодинамикалық активті дәрілердің физика-химиялық қасиеттерін зерттеп, оларды қолданудың тиімді жағдайларын анықтауда елеулі үлесін қосады және практикалық маңыздылығының ерекше жоғарылығымен айқындалды. Фотосенсибилизаторлардың липофильділігін анықтау үшін негізгі ұсынылған тиімді қондырғылық және кванттық-химиялық зерттеу әдістемесі болашақта ФДТ-да қолдануға үлкен мүмкіндік береді, әрі кең тарауына септігін тигізеді.
3.	Өзі жазу принципі	Өзі жазу деңгейі: 1) Жоғары	Ізденушінің диссертациялық жұмыста келтірілген әдебиеттік шолу, ғылыми-зерттеу жұмыстарын жоспарлау және оларды жүзеге асыруы, одан алынған нәтижелерді оңдеу, талдау тәсілдері жоғары бағаланады, ал жазу деңгейі отандық және халықаралық

4.	Ішкі бірлік принципі	<p>4.1 Диссертация өзектілігінің негіздемесі: 1) негізделген;</p> <p>4.2 Диссертация мазмұны диссертация тақырыбын айқындайды 1) айқындайды;</p> <p>4.3. Мақсаты мен міндеттері диссертация тақырыбына сәйкес келеді: 1) сәйкес келеді;</p> <p>4.4. Диссертацияның барлық бөлімдері мен құрылысы логикалық байланысқан: 1) толық байланысқан;</p> <p>4.5 Автор ұсынған жаңа шешімдер (қағидағтар, әдістер) дәлелденіп, бұрыннан белгілі шешімдермен салыстырылып бағаланған: 1) сыни талдау бар;</p>	<p>сараптамаға сәйкес келеді.</p> <p>Жұмыстың өзектілігі фотодинамикалық терапияда қолданылатын порфирин негізіндегі фотосенсибилизаторлардың физика-химиялық қасиеттерін тәжірибелік және кванттық химия әдістерімен зерттеу және оның нәтижелерін фотодинамикалық терапияда кең түрде қолдануымен негізделді.</p> <p>Диссертация мазмұны диссертация тақырыбын айқындайды, себебі жұмыста келтірілген барлық мәліметтер оның мақсаты мен нәтижелерін сабақтастырады және олар фотосенсибилизаторларды фото-динамикалық терапияда қолдану тәсілдері принциптерімен байланыстырылған.</p> <p>Жұмыстың мақсаты - фотодинамикалық терапияда қолданылатын порфирин негізіндегі фотосенсибилизаторлардың физика-химиялық қасиеттерін тәжірибелік және кванттық химия әдістерімен зерттеу – жұмыс міндеттеріне, соның ішінде, әр түрлі еріткіштерде, тұтқырлықта, концентрацияда, температурада және рН ортада әсерін зерттеу, фотолюминисценция жарықтарының бөліну және таралу коэффициентін заманауи техникалық және кванттық химия әдістермен анықтауына толық сәйкес келеді.</p> <p>Жұмыстың барлық бөлімдері мен құрылысы логикалық толық байланысқан. Әдебиеттерді шолу негізінде жұмыстың мақсаты мен міндеттері айқынданып, оларды шешу жолдары мен әдістері әдістемелік бөлімде көрсетілген. Жұмыс нәтижелері бойынша қорытындылар жасалып, жұмыстың жаңалығы негізделген.</p> <p>Ізденуші ұсынған тәсілдерін отандық және әлемдік ғылыми-техникалық әдебиеттерде келтірілген мәліметтермен салыстыра отырып сараптаған. Тандалып алынған үш порфириндік ФС-дың фотофизикалық қасиеттерін әртүрлі жағдайларда және ортада талдай отырып, олардың химиялық құрылымы мен концентрацияға байланысты өзіне тән қасиеттері бар екені анықталды.</p>
5.	Ғылыми жаңашылдық принципі	<p>5.1 Ғылыми нәтижелер мен қағидағтар жаңа болып табыла ма? 1) толығымен жаңа;</p>	<p>Ғылыми нәтижелер мен қағидағтар толығымен жаңа. Порфирин негізіндегі липофильді порфириндік ФС жасушаларда орналасуына байланысты жергілікті тұтқырлық өзгеруі мүмкін. Еріткіш тұтқырлығының өзгеруі ПnIX мен ФФ QI жолағынан максималды толқын ұзындығына күшті әсер етпегенімен, ПnIX үшін Стокс</p>

<p>жолағының 10 нм қысқа толқын аймаққа ығысқаны байқалды (678 нм-ден 668 нм-ге). Үш ФС-дың флуоресценция қарымдылығы су қосқан сайын төмендеп, тұтқырлық жоғары болған кезде сәулеленбейтін оту қарқындылығының кемуі төмен болатындығын дәлелденді.</p>	<p>Диссертацияның қорытындылары жаңа болып табылады, себебі көп мәліметтер автордың жеке зерттеулерінің нәтижесі болып табылады. Мысалы, 7 кестедегі еріткіштердің фотосенсибилизаторлардың флуоресценция өмір сүру уақытына әсері бірінші рет келтіріліп отыр. Бұл параметрге фотосенсибилизаторлардың полярлы ортада агрегация дәрежесінің қатты әсер ететіндігі дәлелденді.</p> <p>ТФТ әдісімен ФС-ды кванттық-химиялық зерттеу жоғары және айқын нәтижелер беретіндігі анықталды. ПФа және ПnIX ФС-ның УК-көрінетін және ИҚ-спектрлерін ωB97X-D, B3LYP екі теория деңгейінде және 6-31+G(d,p) базис жиынтығында TSM, K-ПУМ еріткіш модельдері бойынша есептеу эксперименттік нәтижеге өте жақын мәндерді алуға мүмкіндік берді. Эксперименттік қолмен Core және төрт Q жолақтары алынса, есептеу нәтижесінде қарқынды Core және екі қарқындылығы төмен Q<sub>x</sub> және Q<sub>y</sub> жолақтары алынды. B3LYP функционалға қарағанда ωB97X-D нәтижесінде есептелініп табылған спектрлер эксперименттік спектрлерге ұқсас болатындығын көрсетті.</p> <p>Диссертацияның қорытындылары толығымен жаңа, олардың жаңалық дәрежесі халықаралық ғылыми журналдарда жарияланған басылымдармен дәлелденген.</p>
<p>5.2 Диссертацияның қорытындылары жаңа болып табыла ма? 1) толығымен жаңа;</p>	<p>Жұмыстың технологиялық шешімдерінің жаңалығы Францияның Лилль Университеттік ауруханасы, денсаулық және медициналық зерттеулер ұлттық институты, ONCOTHA «Онкологиядағы Лазерлік және Иммунотерапия» зертханасында клиникалық апробациядан өтуімен дәлелденеді.</p>
<p>5.3 Техникалық, технологиялық, экономикалық немесе басқару шешімдері жаңа және негізделген бе? 1) толығымен жаңа;</p>	<p>Барлық қорытындылар ғылыми тұрғыдан дәлелдемелермен диссертацияда негізделген және ғылыми журналдарда жарияланған мақалаларда берілген мәліметтер және олардың талқылануы нәтижесінде дәлелденген. Өрбір тұжырым диссертацияның негізгі нәтижелерін қамтиды және оларға сәйкес диссертацияның ғылыми жаңалығын көрсетеді. Келтірілген</p>
<p>6.</p>	<p>Негізгі қорытындылардың негізділігі</p>

<p>тұжырымдар әдебиеттерде келтірілген мәліметтерге сүйене отырып, диссертацияның қорытындылары ретінде тұжырымдалған.</p>	
<p><b>Қорғауға ұсынылған негізгі қағидалар:</b></p> <p>1. ПnIX мен Пфа сіндіру жолақтарында айтарлықтай ығысу өзгерістері тіркелді. Осы уақытқа дейін ПnIX көмегімен жасалатын <i>in vitro</i> немесе <i>in vivo</i> зерттеулерінде қоздыратын толқын ұзындығы 630 нм болған болса, физиологиялық ортаға ұқсас болып табылатын фосфатты-буфер ерітіндісі (ФБЕ) мен өгіздің ұрық сарысуында (ОУС) QI жолағы 641 нм толқын ұзындығында болады. Сондай-ақ, Пфа тұтқырлықтың, температураның және pH-тың әсері Пфа молекулалары үшін айтарлықтай. Аталған фотосенсибилизаторлар үшін сулы ортада синглетті оттегі түзу мүмкіндігі синглетті оттегіні анықтауға арналған жасыл сенсор (СОЖС) көмегімен жүзеге асырылып, осы сенсор синглетті оттегінің кванттық шығымы мен өмір сүру уақытын әр түрлі еріткіштерде анықтауға мүмкіндік береді.</p> <p><b>7.1. Дәлелденді</b></p> <p><b>7.2. Тривиалды емес,</b> себебі жұмыста қолданылған фотосенсибилизаторлар үшін сулы ортада синглетті оттегі түзу мүмкіндігі синглетті оттегіні анықтауға арналған жасыл сенсор (СОЖС) көмегімен жүзеге асырылып, осы сенсор синглетті оттегінің кванттық шығымы мен өмір сүру уақытын әр түрлі еріткіштерде анықтауға мүмкіндік берді.</p> <p><b>7.3. Жаңа</b></p> <p><b>7.4. Кең</b></p> <p><b>7.5. Мақалада дәлелденген.</b> Muzzakhetov, B., Honorien, J., Arnoux, P., Fournet, R., Tsou, I., Frochet, C. Lipophilicity prediction of three photosensitizers by liquid-liquid extraction, HPLC, and DFT methods. <i>Luminescence (Q2, IF=3.7)</i> 2022, 37, 1597 бет.</p> <p><b>Сурақ:</b> Жұмыста зерттелген үш порфирин туындыларының люминесценция табиғатын еріткіштердің донорлы-акцепторлық қасиеттеріне негізделген сольватация теориясы және сунектік байланыс түзу қабілеттілігі тұрғысынан түсіндіруге бола ма?</p> <p>2. Жүргізілген зерттеулердің нәтижесінде люминесценция жарығының таралу коэффициентін анықтауда ГЖСХ әдісі дәлдігі жоғары, әрі орындалу уақыты тез әдіс ретінде ұсынылады. ТФТ</p>	<p>Әр қағида бойынша келесі сурақтарға жауап беру қажет:</p> <p>7.1 Қағида дәлелденді ме? 1) дәлелденді; 7.2 Тривиалды ма? 1) ия; 7.3 Жаңа ма? 1) ия; 7.4 Қолдану деңгейі: 3) кең 7.5 Мақалада дәлелденген бе? 1) ия;</p>
<p>7. Қорғауға шығарылған негізгі қағида</p>	

әдісімен ПпIX және ПФа молекулалары үшін болыу коэффициенті алғаш рет тығыздыққа негізделген сольватация моделі (ТСМ), кондуктор тәріздес поляризациялық үздіксіз модель (К-ПУМ) және ресми интегралды теңдеуге негізделген поляризациялық үздіксіз модель (РИТ-ПУМ) еріткіш модельдерінде есептеліп, эксперименттік жолмен алынған нәтижелерге жақын мәнді көрсетеді. ТЖСХ нәтижесінде ФФ үш липофильділік мәнге ие болады және оның екеуі гидрофильді және біреуі гидрофобды, яғни амфифильді ФС. Сондай-ақ, осы параметрді анықтауда алғаш рет ПпIX мен ПФа үшін кванттық химия әдісі ретінде ТФТ қолдану басқа әдістерге қарағанда дәлдігі жоғары нәтижелер алуға мүмкіндік береді.

#### 7.1. Дәлелденді

7.2. **Тривиалды емес**, себебі алғаш рет люминисценция жарығының таралу коэффициентін анықтауда ПпIX мен ПФа үшін кванттық химия әдісі ретінде ТФТ қолдану басқа әдістерге қарағанда дәлдігі жоғары нәтижелер алуға мүмкіндік беретіндігі көрсетілді.

#### 7.3. Жаңа

#### 7.4. Кең

7.5. **Мақалада дәлелденген.** Muzychkmetov B., Arnoix P., Mordon S., Acherar S., Tsoy I., Frochot C. Photophysical Properties of Protoporphyrin IX, Pyropheophorbide-a, and Photofrin® in Different Conditions. *Pharmaceuticals (Q1, IF=5.2) 2021; 14:138 бет.*

3. Кванттық химия әдісімен ПпIX және ПФа фотосенсибилизаторларының толуол мен судағы оптикалық және тербелмелі спектрлерін алып, электрондық ауысулардың қарқындылығы мен энергияларын есептеуге болады. Сондай-ақ, ТСМ және К-ПУМ еріткіш модельдерінде алынған оптикалық және тербелмелі спектрлерді талдау нәтижесінде, К-ПУМ еріткіш моделі эксперименттік нәтижелерге жақын нәтиже көрсетеді.

#### 7.1. Дәлелденді

7.2. **Тривиалды емес**, себебі алғаш рет кванттық химия есептеу әдісімен ПпIX және ПФа фотосенсибилизаторларының толуол мен судағы оптикалық және тербелмелі спектрлерін алып, электрондық ауысулардың қарқындылығы мен энергиялары есептелді.

#### 7.3. Жаңа

			<p><b>7.4. Кең</b></p> <p><b>7.5. Мақалада дәлелденген.</b> Lague L., Myrzakhetmetov B., Ben-Mihoub A., Moussaton A., Thomas N., Amoux P., Baros F., Vandresse R., Acherar S., Frochot C. <b>Fighting Hypoxia to Improve PDT. <i>Pharmaceuticals</i> (Q1, IF=5.4) 2019; 12:163 бет</b></p> <p><i>Сурақ: Зерттелген жүйелерде электрон тасымалдау және оттегіні мембраналық транспорттау моделіне көз қарасыңыз қалай? Ерітінділердің Ет(30), диэлектрлік өтімділігі және диольдік моменттері электрон тасымалдау және синглетті оттегі түзу жылдамдығына немесе механизміне әсер етуі мүмкін бе?</i></p> <p>Өрбір жасалған эксперименттің орындалу әдістемесі диссертацияда нақты жазылған, сызбанұсқамен және қондырғылардың суреттерімен келтірілген.</p>
8.	Дәйектілік принципі Дереккөздер мен ұсынылған ақпараттың дәйектілігі	<p>8.1 Әдістеменің таңдауы - негізделген немесе әдіснама нақты жазылған 1) ия</p> <p>8.2 Диссертация жұмысының нәтижелері компьютерлік технологияларды қолдану арқылы ғылыми зерттеулердің қазіргі заманғы әдістері мен деректерді өңдеу және интерпретациялау әдістемелерін пайдалана отырып алынған: 1) ия;</p>	<p>Диссертацияның тақырыбы бойынша ғылыми зерттеулер жүргізу үшін келесі заманауи әдістер пайдаланылған: УҚ-спектроскопия, ИҚ-спектроскопия, флуоресценция, фосфоресценция, уақыт бойынша ажыратымды флуоресценция, тиімділігі жоғары сұйық хроматография (ТЖСХ). Алынған тәжірибелік мәліметтер теориялық тұрғыдан тығыздықтың функционалды теориясы (ТФТ) және кванттық-химиялық есептеулер мен компьютерлік модельдеу әдістемелерімен салыстырылған.</p>
		<p>8.3. Теориялық қорытындылар, модельдер, анықталған өзара байланыстар және заңдылықтар эксперименттік зерттеулермен дәлелденген және расталған (педагогикалық ғылымдар бойынша даярлау бағыттары үшін нәтижелер педагогикалық эксперимент негізінде дәлелденеді): 1) ия;</p> <p>8.4 Маңызды мәлімдемелер нақты және сенімді ғылыми әдебиеттерге сілтемелермен расталған</p>	<p>Таңдап алынған әдістер дұрыс бағытта қолданылған, теориялық қорытындылар, өзара байланыстар және заңдылықтар эксперименттік зерттеулермен дәлелденген және расталған. Алынған нәтижелер мақалаларда жарияланып отырған.</p> <p>Жұмыстағы маңызды мәлімдемелер нақты және сенімді ғылыми әдебиеттерге сілтемелермен расталған.</p>

9	Практикалық құндылық принципті	<p>8.5 Пайдаланылған әдебиеттер тізімі әдеби шолуға жеткілікті</p> <p>9.1 Диссертацияның теориялық маңызы бар: 1) ия;</p> <p>9.2 Диссертацияның практикалық маңызы бар және алынған нәтижелерді практикада қолдану мүмкіндігі жоғары: 1) ия;</p>	<p>Диссертациялық жұмыста 183 дерек көзі пайдаланылған, яғни пайдаланылған әдебиеттер тізімі әдеби шолуға және алынған жаңа мәліметтерді пысықтауға жеткілікті.</p> <p>Жұмыстың теориялық маңыздылығы липофильділігі әртүрлі порфирин негізінде синтезделген үш фотосенсибилизатордың фотодинамикалық белсенділігін тек тәжірибиелік жолмен ғана емес, сонымен қатар теориялық есептеулер мен алғы шарттар арқылы анықтауға болатындығы айқын көрсетілді.</p> <p>Алынған зерттеу жұмыстарының нәтижелері ісік ауруларын емдеуде қолданылатын фотодинамикалық дәрілердің физика-химиялық қасиеттерін зерттеп, оларды қолданудың тиімді жағдайларын анықтаудың практикалық маңызы жоғары екенін айқындады. Сондай-ақ, липофильділікті анықтаудың негізгі ұсынылған тиімді параметрлері мен кванттық-химиялық зерттеу әдістемелері болашақта ФДТ-да қолдануға үлкен мүмкіндік береді.</p> <p><i>Ұсыныс: Диссертациялық жұмыста Францияның Лилль Университеттік ауруханасы, денсаулық және медициналық зерттеулер ұлттық институты, ONCOTHA1 «Онкологиядағы Лазерлік және Иммунотерапия» зертханасында клиникалық апробациядан өткен сынақтар сараптамасын келтіру ұтымды болар еді.</i></p>
10.	Жазу және ресімдеу сапасы	<p>9.3 Практикалық ұсыныстар жаңа болып табылады? 1) толығымен жаңа;</p> <p>Академиялық жазу сапасы: 1) жоғары;</p>	<p>Практикалық ұсыныстар толығымен жаңа және зерттеу нәтижелері Францияның Лилль Университеттік ауруханасы, денсаулық және медициналық зерттеулер ұлттық институты, ONCOTHA1 «Онкологиядағы Лазерлік және Иммунотерапия» зертханасында клиникалық апробациядан өтуімен толық дәлелденді.</p> <p>Диссертациялық жұмыс мемлекеттік тілде жоғары деңгейде жазылған.</p> <p><i>Ескертпелер:</i></p> <p>1) 9 бет: 3-ші мақаланың толық аты берілмеген.</p> <p>2) 43 бет: ПФА-дің QI жолығы үшін 6 мәні PnIX-бен салыстырғанда 3,5 есе және ФФ-нен 16,5 есе жоғары шаманы көрсетті (4 кесте). Есептеулер қандай ертікті ортасында жүргізілген? Келтірілген шамалар кестенің мәндеріне сәйкестігі байқалмайды.</p> <p>3) 46 бет: 5 кесте болып өзгертілуі қажет, себебі PnIX-</p>

дың т.ғ. мәні, мономер және агрегаттар үшін 10,3-15,9 не және 2,5-3,0 не шаманы құрады (7-кесте).  
4) 51 бет: 3.1.3 Концентрацияның әсері. Тақырып айқындалмаған – қандай зат концентрациясының әсері қарастырылады?

Ресми рецензенттер пікірлерінде келесі шешімдердің бірін көрсетеді:

1) философия докторы (PhD) немесе бейіні бойынша доктор дәрежесін беру.

Ресми рецензент:  
Х.Ғ.Д., профессор

Ядролық физика институты, Бас ғылыми қызметкер  
(жұмыс орны, ғылыми дәрежесі)



(КОЛЫ)



Мамытбеков Ғ.К.  
(Аты-жөні)