



LRGP (UMR CNRS 7274)
ENSIC, 1, rue Grandville - BP 20451
54001 Nancy Cedex
Tel. +33 (0)3 72 74 37 80
Celine.frochot@univ-lorraine.fr

REVIEW

of foreign scientific consultant to work

Bauyrzhan Myrzakhmetov

on **“Physico-chemical properties and quantum-chemical calculations of photosensitizers used in photodynamic therapy”**

presented for the degree of Doctor of Philosophy
on a specialty 6D060600 – Chemistry

B. Myrzakhmetov's dissertation work is devoted to the study of photosensitizers used in photodynamic therapy.

The purpose of the work is to study the physico-chemical properties of photosensitizers used in photodynamic therapy by experimental and quantum chemistry methods.

The physico-chemical properties of photosensitizers used in photodynamic therapy have not been fully studied. Until now, for *in vitro* and *in vivo* studies of photosensitizers, excitation wavelengths were selected in relation to their absorption in solvents such as dimethylsulfoxide, ethanol and methanol, and their properties in solvents similar to the physiological environment were not studied at all. In this regard, in the first part of the work, he studied the influence of solvent nature, medium viscosity, concentration, temperature and pH changes on the photophysical properties of photosensitizers. During the study in The Reactions and Chemical Engineering Laboratory CNRS-Lorraine University, he studied the photophysical properties using modern physico-chemical methods and technics such as UV-visible, fluorescence, phosphorescence, time-correlated single photon counting.

In the second part of this work, the doctoral student determined for the first time the lipophilicity of pyropheophorbide-a, protoporphyrin IX and photofrin[®] in addition to the physico-chemical properties of photosensitizers by experimental and quantum-chemical methods. As a result of the research, the high-performance liquid chromatography method, which is highly effective in determining lipophilicity, is presented as a method with high accuracy and fast execution time. The partition

coefficient for pyropheophorbide-a and protoporphyrin IX molecules by the method of density functional theory was calculated for the first time in solvent models such as solvation model based on density, conductor-like polarizable continuum model and polarizable continuum model using the integral equation formalism and showed a value close to the results obtained experimentally. As a result of high-performance liquid chromatography, photofrin had three lipophilic values and was convinced that two of them were hydrophilic and one was hydrophobic, that is, an amphiphilic photosensitizer. It is also proved that for the first time in the determination of lipophilicity, the use of the method of density functional theory as a method of quantum chemistry for pyropheophorbide-a and protoporphyrin IX allows obtaining results with higher accuracy than other methods.

In the third part of the work, the optical and vibrational spectra of pyropheophorbide-a and protoporphyrin IX photosensitizers in toluene and water were obtained by the method of quantum chemistry, and the intensity and energies of electronic transitions were calculated for the first time. Also, as a result of the analysis of optical spectra obtained in solvation model based on density and conductor-like polarizable continuum model, it was determined that the conductor-like polarizable continuum model shows a result close to the experimental results.

During his stay in our research laboratory, Bauyrzhan Myrzakhmetov were able to perform experimental work in high quality. According to the results of the study, 3 articles have been published in international journals with high impact factor (Pharmaceuticals, **IF=5.2** and Luminescence, **IF=3.7**).

Finally, I want to say that Bauyrzhan had a good relationship with other researchers in our laboratory and constantly helped others. In addition to his research work, he also worked in other areas, as a result of which he is the co-author of 2 others articles (Nanomaterials, **IF=6.6** and ACS Omega, **IF=5.2**). It was a real pleasure to work with Bauyrzhan Myrzakhmetov. He is a very courageous guy, very efficient. All the experiments were carried out with care and with great autonomy. He was really liked by everyone.

I will recommend without any reservations that the PhD dissertation can be presented for the public defense.

PhD, CNRS research director
Céline Frochot



ОТЗЫВ

зарубежного научного консультанта на диссертационную работу Мырзахметова Бауыржана Аскарбековича на тему «Физико-химические свойства и квантово-химические расчеты фотосенсибилизаторов, используемых в фотодинамической терапии», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D060600 – «Химия»

Диссертационная работа Б. Мырзахметова посвящена изучению фотосенсибилизаторов, используемых в фотодинамической терапии.

Целью работы является изучение физико-химических свойств фотосенсибилизаторов, используемых в фотодинамической терапии, методами экспериментальной и квантовой химии.

Физико-химические свойства фотосенсибилизаторов, используемых в фотодинамической терапии, до конца не изучены. До сих пор для исследований фотосенсибилизаторов *in vitro* и *in vivo* длины волн возбуждения выбирались в зависимости от их поглощения в растворителях, таких как диметилсульфоксид, этанол и метанол, а их свойства в растворителях, аналогичных физиологической среде, вообще не изучались. В связи с этим в первой части работы он изучал влияние природы растворителя, вязкости среды, концентрации, температуры и изменения pH на фотофизические свойства фотосенсибилизаторов. Во время исследования в Лаборатории реакций и химической инженерии НЦНИ университета Лорейн он изучал фотофизические свойства, используя современные физико-химические методы и техники, такие как УФ спектроскопия, флуоресценция, фосфоресценция, коррелированный по времени подсчет одиночных фотонов.

Во второй части этой работы докторант впервые определил липофильность пиррофеофорбида-а, протопорфирина IX и фотофрина[®] в дополнение к физико-химическим свойствам фотосенсибилизаторов экспериментальными и квантово-химическими методами. В результате исследования высокоэффективный метод жидкостной хроматографии, который является высокопродуктивным при определении липофильности, представлен как метод с высокой точностью и быстрым временем выполнения. Коэффициент разделения для молекул пиррофеофорбида-а и протопорфирина IX методом теории функционала плотности был впервые рассчитан в моделях растворителей, таких как модель сольватации, основанная на плотности, проводниковой модели поляризуемого континуума и модели поляризуемого континуума с использованием формализма интегрального уравнения и показал значения, близкие к результатам, полученным экспериментально. По результатам высокоэффективной жидкостной хроматографии было показано, что фотофрин имел три липофильных показателя, и что два из них были гидрофильными, а один - гидрофобным, то есть была доказана амфифильность

фотосенсибилизатора. Также впервые доказано, что при определении липофильности использование метода теории функционала плотности в качестве метода квантовой химии для пиррофеофорбида-а и протопорфирина IX позволяет получать результаты с более высокой точностью, чем другими методами.

В третьей части работы методом квантовой химии были получены оптические и колебательные спектры фотосенсибилизаторов пиррофеофорбида-а и протопорфирина IX в толуоле и воде, а также впервые рассчитаны интенсивность и энергии электронных переходов. Также в результате анализа оптических спектров, полученных в модели сольватации на основе плотности, и проводниковой модели поляризуемого континуума было установлено, что проводниковая модель поляризуемого континуума показывает результат, близкий к экспериментальным результатам.

Во время своего пребывания в нашей исследовательской лаборатории Бауыржан Мырзахметов смог качественно выполнить экспериментальную работу. По результатам исследования были опубликованы 3 статьи в международных журналах с высоким импакт-фактором (Pharmaceuticals, IF=5.2 и Luminescence, IF=3.7).

В итоге я хочу отметить, что у Бауыржана были хорошие отношения с другими исследователями в нашей лаборатории и он постоянно помогал другим. В дополнение к своей исследовательской работе он также работал в других областях, в результате чего стал соавтором двух других статей (Nanomaterials, IF=6.6 и ACS Omega, IF=5.2). Работать с Бауыржаном Мырзахметовым было настоящим удовольствием. Он очень смелый парень, очень эффективный. Все эксперименты проводились с осторожностью и с большой автономией. Он действительно всем нравился.

Я без каких-либо оговорок рекомендую, чтобы PhD диссертация была представлена на публичную защиту.

PhD, Директор по исследованиям ИЦНИ
Селин Фрошот



Перевод с английского языка на русский язык выполнен переводчиком Кыргызбае Курманбайкызы, удостоверение личности № 040180509 выдано МВД РК *01.06.2016 г.



Кыргызбае Курманбайкызы

город Тараз, Жамбылская область, Республика Казахстан.

Одиннадцатое октября две тысячи двадцать второго года.

Я, Калабаев Дуйсенали Ибрагимович, нотариус Жамбылского нотариального округа Республики Казахстан, действующий на основании государственной лицензии № 0000734 от 24.03.2000 года, выданной Министерством юстиции Республики Казахстан, свидетельствую подлинность подписи переводчика, сделанной переводчиком с английского языка на русский язык **Қырбас Береке Құрманбайқызы**.

Личность переводчика установлена, дееспособность и полномочия проверены.



Зарегистрировано в реестре за № 5250

Взыскано по ставке 92 тенге

за проект, тех. работу 1532 тенге

Нотариус Д.Е. Калабаев



Пронумеровано, прошнуровано и

скреплено печатью

03/10/22 листак

стр.

2022 года

Нотариус

Д.Е. Калабаев



ES0700911221011105855B75711B

Нотариаттық іс-әрекеттің бірегей нөмірі / Уникальный номер нотариального действия