

ОТЗЫВ

председателя диссертационного совета на диссертацию Абделхалим Абделсаттар Осама Елемам (Abdelhalim Abdelsattar Osama Elemam) на тему: «Функционализация графена биологически активными молекулами и лекарственными препаратами для применения в нанобиомедицине», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.15. – Химия твердого тела.

Исследования графена, а также наноматериалов, полученных на его основе, являются одной из бурно развивающихся областей современных химии твердого тела и материаловедения. Повышенный интерес к графену и его производным, которые обладают варьируемыми наnanoуровне физико-химическими характеристиками, связан с широким спектром возможностей использования углеродных наноматериалов, включающим их применение в различных областях энергетики (создание топливных элементов, солнечных батарей, аккумуляторов) и охраны окружающей среды (обеззараживание и опреснение воды), а также для создания умных материалов. Особый интерес представляет исследование возможностей использования наноматериалов на основе графена в нанобиомедицине, в том числе для адресной доставки биомолекул и биопрепаратов, тканевой инженерии, биовизуализации, создания современных противовирусных и антибактериальных материалов и др. Таким образом, анализ возможностей функционализации графена с целью получения для биомедицины новых наноматериалов с заданными свойствами делает работу, безусловно, **актуальной**.

В ходе выполнения диссертации разработана подтвержденная патентом масштабируемая методика синтеза оксида графена, обогащенного до 85% кислородсодержащими функциональными группами и методика восстановления оксида графена с использованием L-цистеина с использованием подходов зеленой химии. Также впервые предложены методы ковалентной функционализации оксида графена серосодержащими аминокислотами, впервые проведена ковалентная функционализация оксида графена противоопухолевым препаратом «Доксорубицин». Разработанные методы, позволившие получить новые функциональные наноматериалы на основе оксида графена, обеспечивают **научную новизну** рассматриваемой работы.

Значительная часть диссертационной работы Абделхалим Абделсаттар Осама Елемам, обладающая как **научной новизной**, так и несомненной **практической значимостью**, посвящена изучению биосовместимости новых наноматериалов. Им выполнен широкий круг исследований, включающий оценку гемосовместимости

(гемолиза, агрегации тромбоцитов, плазменно-коагуляционного гемостаза, связывания с человеческим сывороточным альбумином), антиоксидантной активности (антирадикальной активности, фотодинамических свойств, фотоиндуцированного гемолиза), взаимодействия с ДНК (связывания с ДНК, гено- и цитотоксичности), а также противоопухолевой активности конъюгата оксида графена с доксорубицином. Полученные результаты позволяют сделать вывод о перспективности использования полученных материалов в нанобиомедицине. Так автором показано, что оксид графена, а также конъюгаты на его основе с L-цистеином и L-метионином гемосовместимы, не имеют цито- и генотоксичности, их возможно применять в фотодинамической терапии и использовать в качестве прекурсоров для разработки систем адресной доставки лекарств. Установлено, что конъюгат на основе оксида графена с L-цистеином имеет также высокую антиоксидантную активность. Обнаружены высокая цитостатическая активность конъюгата на основе оксида графена и доксорубицина в отношении клеточной линии adenокарциномы легкого человека и его меньшая цитотоксичность по отношению к нормальной клеточной линии почки эмбриона человека в сравнении с индивидуальным доксорубицином.

Отмечу большой объем исследований, посвященных идентификации и определению физико-химических параметров, морфологии и состава синтезированных на основе оксида графена наноматериалов, выполненных с использованием комплекса современных прецизионных методов (рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия, рентгенофазовый анализ, ИК-, УФ-, С¹³ЯМР-, рамановская спектроскопия, термогравиметрия, сканирующая и просвечивающая микроскопия), что обеспечивает **достоверность полученных результатов и обоснованность** сделанных в диссертации **выводов**. Комплексный подход к изучению свойств синтезированных материалов наряду с подробными исследованиями их биомедицинских характеристик позволил автору решить все поставленные в диссертации задачи.

По работе можно сделать следующие замечания.

1. При описании синтеза наноматериалов автор во всех случаях пишет, что полученные образцы отмывали до нейтрального значения pH – хотелось бы знать какого именно. Кроме того, контроля только pH недостаточно, необходимо измерять еще и удельную электропроводность промывных вод.
2. Какой именно оксид графена использовали для синтеза ковалентно функционализированных образцов – полученный по модифицированному методу Хаммерса и Оффемана или полученный предложенным в работе методом масштабированного синтеза? И влияет ли метод получения исходного образца на

рабочие характеристики конечного продукта? Сопоставлялись ли характеристики оксидов графена, полученных разными методами? В работе только результаты, полученные методом рентгеновской дифракции (XRD-спектры), приведены для образцов, полученных разными способами.

3. Неясно, почему при измерениях ζ -потенциала оксида графена выбрали суспензию с максимальной массовой концентрацией. При измерениях методом микроэлектрофореза важно оценивать частичную концентрацию в пробе – она не должна быть очень высокой.
4. Величины ζ -потенциалов при измерениях методом микроэлектрофореза с использованием Malvern Zetasizer рассчитываются по уравнению Гельмгольца-Смолуховского, которое справедливо только для непроводящих сферических частиц. Исследуемые в работе материалы – это достаточно рыхлые агрегаты, которые обладают проводимостью. Писать « ζ -потенциалы водной дисперсии» терминологически неверно, поскольку электрокинетический потенциал – это часть межфазного потенциала на границе раздела фаз, и скорее его в данном случае можно называть ζ -потенциалом поверхности, например оксида графена.
5. Понятия «электрокинетически стабильны» в физико-химической (или коллоидно-химической) литературе нет. Говорят об агрегативной устойчивости дисперсий, то есть о способности дисперсии сохранять во времени исходные размеры частиц. Используется понятие порогового значения электрокинетического потенциала – обычно считается, что система становится агрегативно неустойчивой при $|\zeta| < 30$ мВ.
6. О Таблице 6 (стр. 257). Конечно, можно сопоставлять ζ -потенциалы частиц в одной жидкой среде (в данном случае в воде), но, тем не менее, если сравнивать данные между собой, необходимо знать удельную электропроводность этой среды. Дело в том, что при малых ионных концентрациях электрофоретическая подвижность частиц (а значит и рассчитанный из нее по простейшему уравнению ζ -потенциал) зависит от размера частиц – чем меньше частица, тем медленнее она двигается в электрофорезе. По-видимому, о чем-то таком и говорят приведенные в таблице данные, а вовсе не о том, что «водные дисперсии GFC электрокинетически стабильны». Все то же можно сказать и о таблице 7 (стр. 262).

Работа, состоящая из введения, четырех глав (обзор литературы, экспериментальная часть, результаты идентификации GBN, результаты биомедицинских исследований), основных результатов и заключения, а также списка сокращений и списка литературы, достаточно хорошо написана, литературный обзор – 309 ссылок –

практически полностью отражает современное состояние исследований, относящихся к тематике диссертации. Результаты работы были представлены на 6 всероссийских и международных конференциях, опубликовано 7 статей в рецензируемых научных журналах, причем 6 из них – это журналы Q1, получен патент на способ масштабирования синтеза оксида графена. Не вызывает сомнения и определяющий личный вклад автора в рассматриваемую работу. Сделанные замечания не снижают общего хорошего впечатления о выполненном диссертационном исследовании.

Диссертация Абделхалим Абделсаттар Осама Елемам (Abdelhalim Abdelsattar Osama Eleam) на тему: «Функционализация графена биологически активными молекулами и лекарственными препаратами для применения в нанобиомедицине» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Абделхалим Абделсаттар Осама Елемам (Abdelhalim Abdelsattar Osama Eleam) заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.15. – Химия твердого тела. Пункты 9 и 11 указанного Порядка диссидентом не нарушены.

Председатель диссертационного совета,
доктор химических наук, старший научный сотрудник,
профессор кафедры колloidной химии,
Института химии, Санкт-Петербургского государственного
университета



Л.Э. Ермакова
01.07.2022 г.

