

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Королева Дмитрия Владимировича на диссертацию Абделхалим Абделсаттар Осама Елемам 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.

Системы доставки лекарств всегда были важны для терапии различных патологий. Они позволяют увеличить гидрофильность, а следовательно и емкость по действующему веществу, доставить целевой компонент к мишени. В значительной мере качественный скачок в этой области произошел с применением в качестве носителей лекарственных веществ наноразмерных объектов [De Jong WH, Borm PJ. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int J Nanomedicine*. 2008;3(2):133-49. doi: 10.2147/ijn.s596. PMID: 18686775; PMCID: PMC2527668.]. Такой подход позволил реализовать адресную доставку лекарственных препаратов непосредственно к очагу поражения [Galagudza MM, Korolev DV, Sonin DL, Postnov VN, Papayan GV, Uskov IS, Belozertseva AV, Shlyakhto EV. Targeted drug delivery into reversibly injured myocardium with silica nanoparticles: surface functionalization, natural biodistribution, and acute toxicity. *Int J Nanomedicine*. 2010 Apr 7;5:231-7. doi: 10.2147/ijn.s8719. PMID: 20463939; PMCID: PMC2865018.]. Системы подобного типа позволяют осуществлять помимо таргетирования контролируемое высвобождение препаратов [Heng PWS. Controlled release drug delivery systems. *Pharm Dev Technol*. 2018 Nov;23(9):833. doi: 10.1080/10837450.2018.1534376. PMID: 30375914.]. Для точного нацеливания может осуществляться как активная адресная доставка, основанная на химических (например, направляющие лиганды) и физических принципах (например, концентрация магнитного поля), так и пассивная, основанная на изменении проницаемости микрососудов [Galagudza M, Korolev D, Postnov V, Naumisheva E, Grigorova Y, Uskov I, Shlyakhto E. Passive targeting of ischemic-reperfused myocardium with adenosine-loaded silica nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:1671-8. doi: 10.2147/IJN.S29511. Epub 2012 Apr 13. PMID: 22619519; PMCID: PMC3356166.].

Сочетание методов химии твердого тела и медицинской химии при использовании нанообъектов различной природы позволяет решать задачи как терапии, так и диагностики различных патологий [Korolev D, Postnov V, Aleksandrov I, Murin I. The Combination of Solid-State Chemistry and Medicinal Chemistry as the Basis for the Synthesis of Theranostics Platforms. *Biomolecules*. 2021 Oct 19;11(10):1544. doi: 10.3390/biom11101544. PMID: 34680176; PMCID: PMC8534059.].

С момента своего открытия углеродные наноматериалы, такие как фуллерены, углеродные нанотрубки и графен привлекали внимание исследователей в различных областях науки, включая биомедицину. Наноразмеры и возможность модифицирования поверхности в широких пределах позволили им стать незаменимыми наноструктурными материалами в нанотехнологиях, в том числе в наномедицине. Манипуляции с химией поверхности этих материалов позволили синтезировать различные варианты водорастворимых форм [Bogdanović G, Djordjević A. Carbon nanomaterials: Biologically

PK №33-06-722 от 08.07.2022

active fullerene derivatives. *Srp Arh Celok Lek.* 2016 Mar-Apr;144(3-4):222-31. PMID: 27483572.]. Установлено, что сами по себе углеродные наноматериалы обладают антиоксидантной активностью *in vitro* [Cheng X, Ni X, Wu R, Chong Y, Gao X, Ge C, Yin JJ. Evaluation of the structure-activity relationship of carbon nanomaterials as antioxidants. *Nanomedicine (Lond).* 2018 Apr 1;13(7):733-747. doi: 10.2217/nnm-2017-0314. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29542368.], что позволяет их рекомендовать в качестве перспективных кандидатов для разработки этого класса препаратов.

В настоящее время биомедицинское применение графена потенцируется в различных областях: от доставки лекарств, терапии опухолей до тераностики [Song S, Shen H, Wang Y, Chu X, Xie J, Zhou N, Shen J. Biomedical application of graphene: From drug delivery, tumor therapy, to theranostics. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2020 Jan 1;185:110596. doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.110596. Epub 2019 Nov 2. PMID: 31707226.].

Возможность использования оксида графена (GO) широко исследовалась в качестве инновационного наноносителя лекарств для загрузки различных терапевтических, а также противораковых препаратов, плохо растворимых лекарств, антибиотиков, антител, пептидов, ДНК, РНК и генов [Daniyal M, Liu B, Wang W. Comprehensive Review on Graphene Oxide for Use in Drug Delivery System. *Curr Med Chem.* 2020;27(22):3665-3685. doi: 10.2174/13816128256661902011296290. PMID: 30706776.]. Оксид графена широко исследовался для биомедицинских применений благодаря исключительным качествам: двумерной плоской структуре, большой площади поверхности, химической и механической стабильности, превосходной проводимости и превосходной биосовместимости.

Все выше сказанное подтверждает, что цель диссертационного исследования имеет научную новизну, подтверждаемую большим количеством современных публикаций на эту тему и огромную практическую значимость в области фармации и здравоохранения.

Практическая значимость диссертации также подтверждается заявкой на патент на изобретение.

Хочется также отметить высокую оценку работы научным сообществом, что подтверждается наличием семи публикаций в иностранных журналах с высоким импакт-фактором, шесть из которых имеют рейтинг Q1.

О достоверности и степени обоснованности полученных результатов говорит достаточно широкая апробация работы на различных международных и всероссийских конференциях

По работе имеются следующие вопросы.

1. В структуре аналитического обзора уместно было бы выделить отдельным разделом синтез оксида графена, чтобы работа лучше читалась, поскольку экспериментальная часть начинается именно с этого.

2. Не совсем понятно, почему в работе был выбран именно такой метод синтеза оксида графена, а не, например, тот, который указан в работе [119]? То есть применение окислителя не обосновано.

3. Электронный спектр, приведенный на рисунке 27 малоинформативен и говорит только о присутствии двойных связей углерод-углерод и углерод-кислород. Такие связи присутствуют во многих химических соединениях.

4. При термогравиметрических исследованиях проведены испытания только в воздушной среде. Исследования в инертной среде и среде водорода дали бы наиболее полную картину.

5. Хотелось бы увидеть результаты HRTEM при более высоком разрешении, демонстрирующем период кристаллической решетки (рис. 32).

6. В главе 3.1.9 указано, что электрокинетический потенциал полученных нанообъектов составил более 35 милливольт, при этом отмечено, что образуются ассоциаты. Каков механизм образования ассоциатов при таком большом по модулю значении зета-потенциала?

7. Гемолитическая активность полученных образцов исследована только для 1 и 3 часов. Для разработки лекарственного средства этого явно недостаточно. Как правило, делают эти испытания до 24 часов.

Диссертация Абделхалим Абделсаттар Осама Елемам 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.15. Химия твердого тела. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не обнаружены.

Член диссертационного совета

Доктор химических наук, доцент,
Заведующий научно-исследовательской лабораторией
нанотехнологий Центра Экспериментального биомоделирования
Института экспериментальной медицины
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Королев Дмитрий Владимирович
06.07.2022

