

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Лебедева Василия Тимофеевича 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.

Квалификационная работа посвящена наиболее актуальному направлению химии твердого тела – решению ключевых проблемам функционализации графена биологически активными молекулами (препаратами) для задач биомедицины.

Выбранная тема находится в центре внимания исследователей в быстро развивающейся мировой науке. Объекты исследований – графены и различные биологически активные производные являютсяnanoструктурами с огромным потенциалом биомедицинских применений.

Этим определяется цель и задачи работы по синтезу, идентификация, анализу биосовместимости оксида графена с кислородсодержащими функциональными группами и привитыми биомолекулами. Научная и практическая значимость, своевременность и важность постановки данных исследований не вызывает сомнений.

Следует особо подчеркнуть прямую связь выполненного цикла исследований с биологической наукой и медициной, что придает фундаментальным результатам работы ценные практические качества и открывает реальные возможности медицинского внедрения.

В работе ставились и были решены три главных задачи. Они включали разработку синтеза наноматериалов на базе графена (восстановленный оксид графена, оксид графена, модифицированный L-метионином и L-цистеином, оксид графена, модифицированный доксорубицином); идентификацию и аттестацию полученных новых материалов многими физико-химическими методами (рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия, рентгенофазовый анализ, ИК-, УФ-, С13ЯМР-, рамановская спектроскопия, термогравиметрия, сканирующая и просвечивающая микроскопия); на заключительном этапе – тестирование биосовместимости материалов (изучение гемосовместимости, антиоксидантной активности, цито- и генотоксичности).

По объему, содержанию, масштабности и полноте решения поставленных задач данная работа представляет собой законченное крупное исследование.

Результаты обобщены в 4 главах и изложены на 180 страницах. Они посвящены литературному обзору, материалам и методам исследований, синтезу и физико-химическим

исследованиям полученных наноматериалов, биомедицинским тестам с их использованием. Диссертация написана ясным научным языком, логика построения и стиль изложения способствуют раскрытию материала. Он в полной мере служит аргументированным обоснованием результатов, выводов и положений, выносимых на защиту.

Работа хорошо оформлена и иллюстрирована (113 рис.) с подробным представлением данных (26 таб.).

Личный вклад автора прослеживается на всех этапах работы – от синтеза до исследований новых материалов и до подготовки публикаций и докладов.

Из основных результатов и выводов диссертации ясно, что данная работа находится на мировом уровне в выбранном научном направлении и способствует формированию современной научной базы технологий графена для биомедицины и ряда физико-химических и технологических применений (энергетика, катализаторы, сенсоры, мембранные для разделения газов и жидкостей и др.).

Шесть сформулированных выводов обобщают результаты значительного цикла исследований, но далеко не исчерпывают все оригинальные результаты, имеющие несомненную ценность для химической и медицинской науки, современных технологий углеродных материалов.

Следует отметить значимость разработанного метода получения оксида графена с высокой степенью модификации (до 85 %) функциональными группами (гидроксильными, карбонильными, карбоксильными, лактонными, эпоксидными) для улучшения биосовместимости наноматериалов, стабилизации их водных дисперсий.

Несомненным достижением являются развитые оригинальные подходы зеленой химии (восстановление оксида графена с использованием L-цистеина), разработанные новые методики ковалентного связывания аминокислот доксорубицина с оксидом графена.

Доказана гемосовместимость синтезированного оксида графена и его конъюгатов с L-цистеином и L-метионином. Установлено, что такие структуры не проявляют цито- и генотоксичности. При этом они ассоциируют с транспортными белками крови и могут служить для фотодинамической терапии и адресной доставки лекарств. Здесь важен тот факт, что оксид графена при связывании с L-цистеином приобретает антиоксидантную активностью в 6 раз выше, чем у аскорбиновой кислоты.

В серии биологических тестов доказана высокая цитостатическая активность конъюгата оксида графена и доксорубицина в отношении клеточной линии аденокарциномы легкого человека A549.

Как выяснилось, конъюгат оказался менее цитотоксичен для нормальной клеточной линии почки эмбриона человека HEK293 в сравнении с индивидуальным доксорубицином.

Показана противоопухолевая активности конъюгата GO-DOX, оказывающего выраженное цитотоксическое действие и на другие клеточные линии, например, глиобластомы человека (T98G). Конъюгат GO-DOX имеет сопоставимые значения цитотоксичности с препаратами DOX и цисплатином, однако цитотоксичность GO-DOX по отношению к нормальным клеткам HEK293 более, чем в полтора раза ниже по сравнению с цитотоксичностью DOX и в 300 раз меньше цитотоксичности цисплатина.

Эти результаты получены впервые и имеют существенное значение для дальнейших биомедицинских разработок в целях получения препаратов на основе графена и производных.

Значительный интерес представляют результаты изучения фотодинамических свойств оксида графена и производных. Впервые изучена кинетическая зависимость фотообесцвечивания радахлорина в присутствии GO. Показано, что GO обладает выраженным антиоксидантными свойствами, сравнимыми с действием антиоксиданта сравнения - NaN₃.

Это интерпретируется как результат влияния факторов высокой плотности электронов на поверхности GO, способных гасить синглетный кислород 1O₂, образующийся при облучении фотосенсибилизатора в присутствии GO, а также возможностью образования водородных связей между синглетным кислородом и атомами водорода в OH или COOH группах на поверхности GO.

Полученные в диссертации результаты могут быть полезны в том числе для создания радиопротекторов на основе графена и производных.

Следует подчеркнуть, что в целом результаты диссертации полностью отвечают критериям актуальности, новизны, научной и практической значимости, что подтверждено публикациями в престижных журналах (7 статей, из них 6 – в журналах первого квартриля), признано научным сообществом при апробации на российских и международных конференциях (6 докладов) и прошло экспертизу при патентовании (1 патент).

Указанные достижения иллюстрируют значительные возможности внедрения результатов работы в медицину с перспективами создания новых лекарственных средств на базе полученных новых гибридных наноструктур с оксидом графена.

Результативность и новизна работы достигнуты, опираясь на мировой опыт в области химии и медико-биологических исследований углеродных наноструктур.

Автором проведен развернутый анализ состояния дел в научных направлениях, касающихся методов и результатов функционализации графена для задач тканевой

инженерия, биовизуализации, адресной доставки биомолекул и противоопухолевых препаратов, конструирования биосенсоров, противовирусных, антибактериальных и противогрибковых материалов.

В обзоре (309 ссылок) обсуждаются подходы модификации графена и его оксида посредством прививки органических и неорганических молекул, полимеров и биомолекул, различных препаратов. Особое внимание уделяется вопросам биосовместимости, цито- и генотоксичности гибридных объектов на основе графена.

В итоге, показаны уникальные возможности графена как эффективной платформы для целого ряда лекарственных препаратов, что автор развивает в рамках диссертационной работы.

Отдавая должное высокому качеству диссертации, следует указать и на некоторые недостатки и моменты, вызывающие вопросы.

1. Положения, выносимые на защиту, сформулированы слишком кратко, в виде перечисления важных вопросов. Содержание каждой позиции не раскрывается.
2. С.242, Рис.31. «Видно, что наночастицы GO термически стабильны до 90 °С. Дальнейшее повышение температуры приводит к их разложению, сопровождающимся деградацией функциональных групп, различными типами перегруппировок и дальнейшей деградацией поверхности графена». Очевидно, при 90-100 °С происходит сначала отделение адсорбированной воды, а затем уже начинается деградация. Виден минимум на дифференциальной кривой при 130 °С. Вопрос: С чем он связан?
3. С.251. Рис.44. «Функционализация GO L-цистеином привела к смешению пика, соответствующего плоскости 001 GO до значения 9,60°, а также уменьшению его интенсивности и появлению двух дополнительных пиков при 11,6° и 23,4° в результате функционализации поверхности GO L-цистеина с помощью реакции амидирования». Вопрос: Означает ли появление двух узких пиков – формирование упорядоченных многослойных структур из листов GO за счет связывания через L-цистеин?
4. С.258. Рис.53. «После функционализации GO L-метионином пик при 12,2° смещается до значения 17,8° [286]. Более того, GFM включает пики, связанные с наличием серы, при 2θ 23,09°, 27,7°, 31,4° и 42,8° [287]. Данный факт свидетельствует об успешной функционализации GO L-метионином». По виду

дифрактограммы можно утверждать, что в системе возникает дальний порядок. С чем от связан?

5. Замеченная опечатка на С.212 «Данный указывает...»

Указанные замечания не влияют на общий высокий уровень работы, результаты и выводы и не снижают её ценности. 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 физ-мат. наук, заведующий лабораторией
ФГБУ Петербургский институт ядерной физики
им. Б.П. Константинова НИЦ “Курчатовский институт”

Лебедев В.Т.

28.07.2022

Подпись руки Лебедев В.Г.
ЗАВЕРЯЮ:
Зам. нач. ОК Устинова С.Ю.

