

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Поклонского Николая Александровича на диссертацию Абделхалима Абделсаттара Осамы Елемама 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

В диссертационной работе Абделхалима Абделсаттара Осамы Елемама разработаны и изложены следующие экспериментальные методики: 1) масштабируемый синтез оксида графена (GO), обогащенного до 85% кислородсодержащими функциональными группами (гидроксильными, карбонильными, карбоксильными и др.); 2) одностадийное восстановление оксида графена (rGO) с использованием L-цистеина; 3) ковалентная иммобилизация биологически активных молекул (серосодержащих аминокислот) и цитостатического препарата доксорубина (DOX) с целью создания конъюгатов с антиоксидантной активностью и прекурсоров адресной доставки лекарств. Разработанные соискателем методики относятся к новому междисциплинарному научному направлению, связывающему физико-органическую химию, фармацевтику и медицину.

Тема диссертационной работы является актуальной. Известно, что существует большое количество функциональных групп, расположенных на поверхности оксида графена. Однако остается открытым вопрос о дальнейшей функционализации оксида графена в органических реакциях за счет образования водородных связей, а также π - π стэкинговых и гидрофобных. Эти реакции могут повысить биосовместимость и обеспечить стабильность водных дисперсий оксида графена. В связи с этим автор синтезировал наноматериалы на основе оксида графена с L-цистеином (GFC) и с L-метионином (GFM), а также установил, что эти материалы обладают высокой гемосовместимостью и не проявляют цито- и генотоксичности, связываются с транспортными белками крови, имеют потенциал применения в фотодинамической терапии, а GFC обладает выраженными антиоксидантными свойствами (например, антиоксидантную активность, превышающую более чем в 6 раз активность аскорбиновой кислоты).

Целью диссертационной работы является синтез, идентификация и изучение биосовместимости оксида графена, обогащенного кислородсодержащими функциональными группами, а также оксида графена, функционализированного различными биомолекулами [серосодержащими аминокислотами и доксорубином (DOX)].

Научная новизна и значимость полученных Абделхалимом Абделсаттаром Осамой Елемамом результатов, имеющих во многом приоритетный характер, заключается в следующем: 1) разработан масштабируемый метод синтеза оксида графена с целью получения новых конъюгатов; 2) разработан новый метод восстановления оксида графена с использованием подходов «зеленой химии»; 3) впервые было проведено ковалентное конъюгирование оксида графена противоопухолевым препаратом доксорубином (GO-DOX) и установлено, что полученный конъюгат обладает антиагрегантной активностью и высокой цитотоксичностью в отношении клеточной линии A549, значительно превосходящей индивидуальный доксорубин, а также низкой цитотоксичностью по отношению к нормальной клеточной линии почки эмбриона человека HEK293.

Нет сомнений в достоверности результатов диссертации, так как они обеспечены тщательным анализом обширного экспериментального материала (с использованием разнооб-

разных физических методов) и согласуются с современными представлениями физики наноструктур и химии твердого тела.

Соискателем ученой степени на высоком метрологическом уровне использовались такие современные физические методы исследования, как инфракрасная и рамановская спектроскопии, ЯМР-спектроскопия ядер изотопов ^{13}C , рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия, термогравиметрический метод и др. Результаты, полученные с привлечением этих методик, согласуются друг с другом и подтверждают основные выводы диссертации. В работе гармонично сочетаются как экспериментальные, так и расчетные аспекты проведенных исследований. Их результаты докладывались на международных конференциях, и получили признание широкого круга специалистов, т. е. имеют международный уровень значимости.

Научные результаты диссертации Абделхалима Абделсаттара Осамы Елемама опубликованы в 7 статьях в научных реферируемых журналах, в 1 патенте, а также в 6 докладах (тезисах в сборниках материалов международных конференций), что соответствует требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете».

Материалы диссертации изложены логично и ясным языком. Продемонстрировано высокое качество иллюстраций и графиков. Список литературы оформлен в соответствии с инструкцией Приказа от 19.11.2021 № 11181/1. По сути полученных результатов диссертационная работа соответствует специальности 1.4.15. Химия твердого тела.

Замечания по русскоязычной рукописи диссертации:

1. Список публикаций автора диссертации предложен не в хронологическом порядке (по возрастанию года издания). На мой взгляд в списке должны быть отражены также и тезисы докладов автора на конференциях.
2. Таблицы 2, 3, 4 выглядят несколько громоздкими, что затрудняет восприятие содержащейся в них информации.
3. В разделе 1.1.1 следует писать словосочетание «функционализована посредством». В разделе 1.1.2 следует писать словосочетание « sp^2 -гибридизации атомов углерода».
4. В некоторых разделах (например, в 2.3.1.1, 2.3.1.2, 2.3.1.5 и др.) о применении химических и физических методик автор явно не указал соответствующие литературные ссылки.
5. В разделе 2.3.2.1 для оценки ингибирования свободнорадикальной реакции использовалось уравнение (1), которое записано без литературных ссылок, где указаны границы области применимости данного уравнения.
6. Следовало бы указать литературную ссылку в разделе 2.3.2.2 для пояснения выбора $\lambda = 540$ нм при спектрофотометрическом определении диазосоединения, а также для обоснованности использования данной методики исследования смеси с NO-радикалами.
7. В разделе 2.3.5 следовало бы указать ссылку на литературный источник о применении дзета-потенциала (ζ) для определения электрокинетической стабильности коллоидных растворов. Там же необходимо было бы обосновать использование значений индекса полидисперсности 0,24-0,27.
8. В разделе 2.3.6 нет обоснования (с указанием ссылки на литературный источник), почему статистический анализ экспериментальных данных проводился с помощью t-критерия Стьюдента.

9. В разделе 3.1.1 показан ИК-спектр пропускания оксида графена (рис. 22), на основе которого автор утверждает, что результаты согласуются с литературными данными, но, к сожалению, не проведена оценка относительного отклонения.
10. На рис. 23 показан химический сдвиг ЯМР-сигнала ядер изотопов ^{13}C , однако отсутствует ось ординат.
11. На рис. 24 и 25 показаны XRD-дифрактограммы, на которых не указана единица измерения интенсивности (например, «отн. ед.»), а на рис. 25 нет единиц измерения угла. Автор утверждает, что дифрактограмма на рис. 24 получена по оригинальной методике, но где описание ее сути в диссертации?
12. На рис. 26 не указана единица измерения интенсивности рамановского спектра оксида графена.
13. В спектрах рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (раздел 3.1.6) не указана единица измерения интенсивности.
14. На рис. 32 (а) не четко виден масштаб увеличения SEM-изображения.
15. В разделе 3.1.9 утверждение автора диссертации, что «полученные дисперсии обладают агрегативной устойчивостью» недостаточно обосновано [на основе значения ζ -потенциала $-(35-30)$ мВ], нет ссылки на литературный источник. На рис. 33 вдоль оси абсцисс желательно показать значения, соответствующие пикам (средним размерам ассоциатов) 300–350 нм; там же не указана единица измерения интенсивности.
16. В разделах 3.2, 3.3, 3.4 и 3.5 все замечания к графикам по идентификации rGO, GFC и GFM и GO-DOX аналогичны моим замечаниям 9–13.
17. Какую полезную информацию можно извлечь из рисунков 107–109, на которых приведены примеры фотографий ДНК-комет? Возможно, следовало бы привести оценку размытости и яркости картинок для сравнительного анализа.

Диссертация Абделхалима Абделсаттара Осама Елемама 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», к соискателю ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.15. Химия твердого тела. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не обнаружены.

Считаю, что соискатель Абделхалим Абделсаттар Осама Елемам заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.15. Химия твердого тела за новые результаты экспериментальных исследований и развитие методик синтеза и модификаций оксида графена, позволившие:

- 1) разработать масштабируемую методику синтеза оксида графена, обогащенного до 85% кислородсодержащими функциональными группами (гидроксильными, карбонильными, карбоксильными, лактольными, эпоксидными);
- 2) разработать одностадийную методику с использованием некоторых подходов «зеленой химии», позволяющую с высоким выходом проводить реакцию восстановления оксида графена с использованием L-цистеина;
- 3) разработать методики ковалентной иммобилизации (при конъюгировании оксида графена) биологически активных молекул (серосодержащих аминокислот) и цитостатического противоопухолевого препарата доксорубицина;

4) экспериментально провести анализ гемосовместимости и цитостатической активности полученных конъюгатов на основе оксида графена,

что в совокупности является заметным вкладом в развитие химии оксида графена и элементной базы тераностики на его основе.

Член диссертационного совета:

доктор физико-математических наук,
иностраный член РАН,
член-корреспондент НАН Беларуси,
профессор, профессор кафедры физики
полупроводников и наноэлектроники
Белорусского государственного
университета
(г. Минск, Республика Беларусь)

 Н.А. Поклонский

11 июля 2022 г.

