



«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор РХТУ им. Д.И. Менделеева  
д.х.н., профессор С.Н. Филатов

\_\_\_\_\_ 2026 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация на тему: «Дизайн и синтез новых производных 1,8-нафталимида и их применение в нанотехнологии и флуоресцентной биовизуализации» по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) выполнена на кафедре химии и технологии биомедицинских препаратов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

В процессе подготовки диссертации Юрьев Данил Юрьевич, 8 февраля 1998 года рождения, являлся аспирантом кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» по направлению подготовки 1.4. Химические науки.

Срок обучения в аспирантуре: с 01 сентября 2022 г. по 31 августа 2026 г.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» в 2026 году.

В настоящее время Юрьев Данил Юрьевич работает в должности ассистента кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Научный руководитель – кандидат химических наук по научным специальностям 02.00.03 – Органическая химия и 02.00.04 – Физическая химия, доцент, доцент кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева» Ткаченко Сергей Витальевич.

По результатам рассмотрения диссертации на тему: «Дизайн и синтез новых производных 1,8-нафталимида и их применение в нанотехнологии и флуоресцентной биовизуализации» принято следующее заключение.

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена разработкой новых флуорофоров на основе 1,8-нафталимида, содержащих различные векторные группы для селективного связывания с мишенями, и их использованием в нанотехнологии для визуализации средств адресной доставки, а также в микроскопии для визуализации биологических объектов.

Разработка новых эффективных флуорофоров, одной из областей применения которых может являться создание систем адресной доставки, представляет актуальную задачу современной химии и нанотехнологии. Флуоресцентная визуализация расширяет возможности изучения биораспределения и кинетики высвобождения лекарственных препаратов в опытах *in vitro* и *in vivo*, позволяя проводить исследования в режиме реального времени. Одной из наиболее перспективных оптических платформ для этих целей может выступать 1,8-нафталимид, производные которого находят применение в различных областях научных исследований и техники. Производные 1,8-нафталимида выделяются среди органических флуорофоров уникальным сочетанием химической активности (относительная легкость модификации), спектральных характеристик (значительные квантовые выходы флуоресценции в водных и биологических средах, высокая фотостабильность), а также благоприятных биологических свойств (низкая токсичность, профиль биологической активности). Введение в структуру 1,8-нафталимида реакционноспособных функциональных групп открывает возможность их ковалентного связывания с полимерными носителями, что открывает широкую перспективу для разработки систем адресной доставки, включающих флуоресцентную метку для надежной визуализации.

В качестве носителя активных веществ для наноразмерных лекарственных форм могут выступать полимеры природного и синтетического происхождения. Одним из наиболее востребованных является человеческий сывороточный альбумин, обладающий высокой биосовместимостью и низкой иммуногенностью. Среди синтетических полимеров перспективным представляется сополимер молочной и гликолевой кислот (*PLGA*). На основе данных полимеров разработано и введено в клиническую практику более 30 лекарственных препаратов. Введение в структуру указанных полимеров различных векторных групп приводит к их избирательному нацеливанию на мишени. Наличие в структуре флуорофора векторной группы, обеспечивающей направленное действие, и функционального заместителя для ковалентного связывания с полимерными носителями позволяет создавать системы адресной доставки с возможностью флуоресцентной визуализации.

В настоящей работе осуществлен синтез новых производных 1,8-нафталимида, отвечающих указанным требованиям. Полученные соединения могут быть использованы в качестве доступной альтернативы зарубежным аналогам при проведении медико-биологических исследований.

Научная новизна заключается в следующем.

В представленной работе получено: 23 новых соединения, среди них 6 новых производных 4-(2-гидроксиэтилтио)-1,8-нафталимида, содержащих 4-(2-аминоэтил)морфолиновый, N-тозилэтилендиаминовый, N,N-диметилэтилендиаминовый, этилендиаминовый, гексаметилендиаминовый и пропилкарбоксильный заместители при имидном атоме азота для создания флуорофоров для ковалентной модификации *PLGA*. Введение в структуру флуорофоров векторных групп потенциально позволяет использовать их для селективного мечения клеточных органелл – лизосом, эндоплазматического ретикулума, митохондрий.

Синтезировано 6 новых производных 1,8-нафталимида, содержащих первичную аминогруппу, и 2 ранее неописанных флуорофора, содержащих карбоксылную группу. На основе соединений, излучающих в диапазоне 460-625 нм, осуществлена ковалентная модификация *PLGA* с получением 12 новых конъюгатов, которые были использованы для получения флуоресцентных наночастиц.

В работе впервые получено 5 новых малеимидных производных 1,8-нафталимида для ковалентной модификации человеческого сывороточного альбумина (ЧСА).

Также в работе представлен синтез 4 новых *O*-, *S*- и *N*-замещенных производных 1,8-нафталимида, содержащих бисфосфонатный фрагмент. Впервые в мировой практике проведена флуоресцентная визуализация остеотропной системы адресной доставки на основе *PLGA* на клеточной линии остеосаркомы *Saos-2*, что открывает возможность для разработки эффективных тераностических агентов для лечения заболеваний костной ткани.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Синтез и исследование новых производных 1,8-нафталимида расширяют фундаментальные представления о взаимосвязи структуры и фотофизических свойств в ряду гетероциклических флуорофоров. Полученные данные о влиянии природы заместителей (*O*-, *S*-, *N*-содержащих, а также малеимидных и бисфосфонатных фрагментов) на спектрально-люминесцентные характеристики соединений вносят вклад в понимание механизмов фотофизических процессов, включая формирование *TICT*-состояний, и создают основу для направленного дизайна флуорофоров с заданными свойствами.

В ходе работы получены новые производные 1,8-нафталимида, содержащие векторные группы, обеспечивающие селективное нацеливание на лизосомы, эндоплазматический ретикулум и митохондрии. Синтезированные флуорофоры с  $\alpha$ -гидроксибисфосфонатным фрагментом могут быть использованы для визуализации гидроксиапатита в мягких тканях, а также при исследовании микрокальцинозов и метастатических поражений костной ткани.

Разработанные малеимидные производные 1,8-нафталимида позволяют осуществлять ковалентную модификацию человеческого сывороточного альбумина (ЧСА), расширяя арсенал флуоресцентных систем доставки на основе природных полимеров.

Ковалентная модификация сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) синтезированными флуорофорами представляет собой один из первых примеров создания систем адресной доставки с возможностью флуоресцентной визуализации на основе данного класса соединений. В экспериментах *in vitro* продемонстрировано, что полученные наночастицы PLGA–1,8-нафталиמיד характеризуются высокой флотабильностью, сопоставимой со стабильностью частиц на основе коммерчески доступных маркеров, что позволяет проводить долговременные исследования распределения нанообъектов и их взаимодействия с клетками в сложных биологических средах.

Полученные в работе соединения могут рассматриваться в качестве доступной отечественной альтернативы зарубежным флуоресцентным маркерам, применяемым в нанотехнологии для визуализации систем адресной доставки, а также в микроскопии для исследования биологических объектов.

Работа характеризуется логичностью построения, аргументированностью основных научных положений и выводов, а также четкостью изложения.

Основные положения диссертации получили полное отражение в двух научных статьях в изданиях, индексируемых в международной базе научного цитирования Scopus.

Результаты диссертационного исследования были представлены на следующих международных и всероссийских конференциях: Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (г. Москва, 2023, 2024, 2025); Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии (г. Москва, 2023, 2024, 2025, 2026); IV и V Международные Школы молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (г. Москва, 2024, 2025); IV Конференция молодых ученых с международным участием «Новые материалы и химические технологии» (г. Москва, 2023); III международная научно-практическая конференция «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы» (г. Томск, 2024); Академический форум молодых ученых стран Большой Евразии «Континент науки» (г. Москва, 2023); I Саммит разработчиков лекарственных препаратов «Сириус. Биотех» (г. Сочи, 2023).

**Публикации в изданиях, индексируемых в международных базах данных:**

1. Oshchepkov M. S., Tkachenko S. V., Popov K. I., Semyonkin A. S., Yuriev D. Y., Solovieva I. N., Melnikov P. A., Malinovskaya J. A., Oshchepkov A. S.

Continuous-flow synthesis of the naphthalimide derivatives for medical and engineering applications // *Dyes and Pigments*. – 2024. – Vol. 231. – P. 112386. – DOI 10.1016/j.dyepig.2024.112386 (**Scopus**).

2. **Yuriev D. Y.**, Tkachenko S. V., Polivanova A. G., Kryshchenko Y. K., Oshchepkov M. S. Application of Organic Fluorophores in the Development of Drug Delivery Systems Based on Synthetic and Natural Polymers // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. – 2025. – Vol. 51. – №2. – P. 553-555. – DOI 10.1134/S106816202560028X (**Scopus**).

**Публичные доклады на международных научных мероприятиях (конференциях, съездах, симпозиумах, конгрессах):**

1. Барабанщиков. И.В. Синтез новых флуоресцентных бисфосфонатов для создания остеотропных систем адресной доставки / И.В. Барабанщиков, В.А. Струкова, **Д.Ю. Юрьев**, С.В. Ткаченко, М.С. Ощепков // *Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2025»*, секция «Химия» / Отв. ред. И.А. Алешковский, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, Е.И. Зимакова [Электронный ресурс]. – М.: МАКС Пресс, 2025. ISBN 978-5-317-07418-0.

2. **Юрьев Д.Ю.** Синтез производных 1,8-нафталимида для создания систем адресной доставки на основе альбумина с возможностью флуоресцентной визуализации / **Д.Ю. Юрьев**, П.В. Шаяхметова, С.В. Ткаченко, М.С. Ощепков // *Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2025»*, секция «Химия» / Отв. ред. И.А. Алешковский, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, Е.И. Зимакова [Электронный ресурс]. – М.: МАКС Пресс, 2025. ISBN 978-5-317-07418-0.

3. **Юрьев Д.Ю.** Синтез производных 1,8-нафталимида, содержащих малеимидный заместитель / **Д.Ю. Юрьев**, Н. Хамдун, А.М. Феоктистов, С.В. Ткаченко, М.С. Ощепков // *Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2024»*, секция «Химия» / Отв. ред. И.А. Алешковский, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, Е.И. Зимакова [Электронный ресурс]. – М.: МОО СИПНН Н.Д. Кондратьева, 2024. ISBN 978-5-901-64042-5.

4. Белякина П.С. Синтез новых флуоресцентных бисфосфонатов на основе 1,8-нафталимида, содержащих первичную аминогруппу / П.С. Белякина, **Д.Ю. Юрьев**, С.В. Ткаченко, М.С. Ощепков // *Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2024»*, секция «Химия» / Отв. ред. И.А. Алешковский, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, Е.И. Зимакова [Электронный ресурс]. – М.: МОО СИПНН Н.Д. Кондратьева, 2024. ISBN 978-5-901-64042-5.

5. **Юрьев Д.Ю.** Изучение спектрально-люминесцентного отклика производных 1,8-нафталимида в свободном виде и в составе конъюгатов с PLGA / **Д.Ю. Юрьев**, П.С. Белякина, Н. Хамдун, С.В. Ткаченко, М.С. Ощепков // *Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2023»*, секция «Химия» / Отв. ред. И.А. Алешковский,

А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, Е.И. Зимакова [Электронный ресурс]. – М.: МАКС Пресс, 2023. ISBN 978-5-317-06952-0.

6. **Юрьев Д.Ю.** Создание новых систем адресной доставки на основе PLGA для их визуализации с помощью микроскопии сверхвысокого разрешения / **Д.Ю. Юрьев**, Д.В. Ермолин, С.А. Уласевич, С.В. Ткаченко, М.С. Ощепков // Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы. III Международная научно-практическая конференция: сборник материалов. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2024. – С. 186-187.

7. **Юрьев Д.Ю.**, Синтез и изучение спектрально-люминесцентных свойств производных 1,8-нафталимида, содержащих первичную аминогруппу / **Д.Ю. Юрьев**, П.С. Белякина, Н. Хамдун, С.В. Ткаченко, М.С. Ощепков // Сборник тезисов докладов Академического форума молодых ученых стран Большой Евразии «Континент науки». – М.: Изд-во АНО «Центр научно-технических решений», 2023. – С. 284-285.

8. Барабанщиков И.В. Синтез флуоресцентных бисфосфонатов на основе 1,8-нафталимида для создания систем адресной доставки / И.В. Барабанщиков, В.А. Струкова, **Д.Ю. Юрьев**, С.В. Ткаченко, М.С. Ощепков // Успехи в химии и химической технологии. – 2025. – Т. 39. – № 8. – С. 6-8.

9. **Юрьев Д.Ю.** Новые производные 1,8-нафталимида как инструмент для визуализации микрокальцинозов / **Д.Ю. Юрьев**, Д.В. Ермолин, С.А. Уласевич, С.В. Ткаченко, М.С. Ощепков // Успехи в химии и химической технологии. – 2024. – Т. 38. – №7. – С. 78-80.

10. **Юрьев Д.Ю.** Синтез новых производных 1,8-нафталимида, содержащих терминальную группу, для создания адресных систем доставки лекарственных веществ / **Д.Ю. Юрьев**, П.С. Белякина, Н. Хамдун, С.В. Ткаченко, М.С. Ощепков // Успехи в химии и химической технологии. – 2023. – Т. 37. – №8. – С. 139-141.

11. **Юрьев Д.Ю.** Синтез и изучение спектрально-люминесцентных свойств производных 1,8-нафталимида, содержащих первичную аминогруппу / **Д.Ю. Юрьев**, П.С. Белякина, Н. Хамдун, С.В. Ткаченко, М.С. Ощепков // Успехи в химии и химической технологии. – 2023. – Т. 37. – №17. – С. 131-134.

12. Барабанщиков И.В. Синтез новых флуоресцентных бисфосфонатов для создания остеотропных систем адресной доставки на основе PLGA / И.В. Барабанщиков, В.А. Струкова, **Д.Ю. Юрьев**, С.В. Ткаченко, М.С. Ощепков // Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации. V Школа молодых ученых: тезисы докладов. – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2025. – С. 149.

13. **Юрьев Д.Ю.** Синтез новых производных 1,8-нафталимида, содержащих малеиновый заместитель, для ковалентной модификации альбумина / **Д.Ю. Юрьев**, П.В. Шаяхметова, А.М. Феоктистов, С.В. Ткаченко, М.С. Ощепков // Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации. V Школа молодых ученых: тезисы докладов. – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2025. – С. 158.

14. **Юрьев Д.Ю.** Синтез и изучение спектрально-люминесцентных свойств производных 1,8-нафталимида, содержащих терминальную аминогруппу / **Д.Ю. Юрьев**, Н. Хамдун, С.В. Ткаченко, М.С. Ощепков // Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации. IV Школа молодых ученых: тезисы докладов. – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2024. – С. 137.

15. **Белякина П.С.** Изучение спектрально-люминесцентных свойств бисфосфонатов на основе 1,8-нафталимида / **П.С. Белякина**, **Д.Ю. Юрьев**, С.В. Ткаченко, М.С. Ощепков // Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации. IV Школа молодых ученых: тезисы докладов. – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2024. – С. 105.

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальности научных работников 1.4.3. Органическая химия в части:

п. 1. Выделение и очистка новых соединений;

п. 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Диссертация Юрьева Данила Юрьевича является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей результаты, полученные на основании исследований, проведенных на высоком научном и техническом уровне с применением современных методов физико-химического анализа. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, теоретически обоснованы и не вызывают сомнений. Представленные в работе результаты принадлежат Юрьеву Данилу Юрьевичу; они оригинальны, достоверны и отличаются научной новизной и практической значимостью.

С учетом научной зрелости автора, актуальности, научной новизны и практической значимости работы, а также ее соответствия требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», предъявляемым к подобным работам, диссертация на тему: «Дизайн и синтез новых производных 1,8-нафталимида и их применение в нанотехнологии и флуоресцентной биовизуализации» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертация рассмотрена на заседании кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов, состоявшемся 23 января 2026 года, протокол №4. В обсуждении приняли участие: заведующий кафедрой, д.х.н., доцент Ощепков М. С.; профессор кафедры, д.х.н., профессор Коваленко Л. В.; профессор кафедры, д.х.н., профессор Офицеров Е. Н.; профессор кафедры,

д.х.н., профессор Кочетков К. А.; профессор кафедры, д.х.н., профессор Гельперина С. Э.; доцент кафедры, к.х.н. Поливанова А. Г.; доцент кафедры, к.х.н., доцент Калистратова А. В.; доцент кафедры, к.х.н., доцент Ткаченко С. В.; доцент кафедры, к.х.н. Ермоленко Ю. В.; ассистент кафедры, к.х.н. Ульянова Ю. В.; ассистент кафедры, к. фарм. н. Ковшова Т. С.

Принимало участие в голосовании 12 человек. Результаты голосования: «За» – 12 человек, «Против» – 0 человек, «Воздержались» – 0 человек, протокол №4 от 23 января 2026 г.

Председатель заседания  
Заведующий кафедрой  
химии и технологии  
биомедицинских препаратов  
д.х.н., доцент

М.С. Ощепков

Секретарь заседания  
Доцент кафедры  
химии и технологии  
биомедицинских препаратов  
к.х.н., доцент

А.Г. Поливанова