

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу ЮРЬЕВА Данила Юрьевича на тему «Дизайн и синтез новых производных 1,8-нафталимида и их применение в нанотехнологии и флуоресцентной биовизуализации», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа Д. Ю. Юрьева посвящена разработке методов синтеза новых производных 1,8-нафталимида, обладающих флуоресценцией в широком диапазоне оптического спектра, и созданию на их основе полимерных систем адресной доставки фармацевтических субстанций с возможностью флуоресцентной биовизуализации. В последние годы наблюдается значительный интерес к соединениям, обладающим флуоресцентными свойствами для визуализации процессов биораспределения и кинетики высвобождения лекарственных препаратов в живых тканях, в частности, при хирургических вмешательствах. Среди таких соединений важное место занимают производные 1,8-нафталимида, ряд которых применяется для разработок люминесцентных сенсоров, органических светодиодов, противоопухолевых препаратов, фотодинамических и тераностических систем для лечения онкологических заболеваний. Хотя производные 1,8-нафталимида широко применяются для решения задач биовизуализации, в мировой практике представлено лишь ограниченное число примеров их использования при создании систем адресной доставки, получающихся в результате ковалентной модификации с человеческим сывороточным альбумином и биосовместимым сополимером молочной и гликолевой кислот. При этом важно отметить, что на основе этих полимеров разработано и внедрено в клиническую практику более 30 лекарственных препаратов. В связи с этим поставленная в проведённом исследовании задача по разработке методов синтеза новых производных 1,8-нафталимида и создание на их основе полимерных систем адресной доставки фармацевтических субстанций с возможностью флуоресцентной биовизуализации представляется весьма **актуальной и перспективной** с практической точки зрения.

Диссертация, изложенная на 143 стр., построена традиционно и включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, список сокращений, а также 23 таблицы, 63 рисунка и список цитируемой литературы (169 наименований).

Во **введении** обоснована актуальность работы, сформулированы цель и задачи исследования, отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту, аргументирована достоверность результатов работы, приведены данные об апробации работы и информация о публикациях по теме диссертации.

В **литературном обзоре** подробно рассмотрены и проанализированы известные модификации природных и синтетических полимеров производными 1,8-нафталимида. Особое внимание уделено производным 1,8-нафталимида, содержащим векторные группы для связывания с клеточными органеллами, а также флуорофорам, которые используются для визуализации отложений гидроксиапатита и клеток костной ткани. Выбор этой темы вполне отвечает содержанию работы, а проведённый Д. Ю. Юрьевым анализ литературы даёт возможность уяснить значение и перспективность, выбранной темы исследования что дополнительно указывает на её актуальность.

Результаты собственных исследований Д. Ю. Юрьева, проведённых в значительном объёме, представлены в главе «**Обсуждение результатов**», которая состоит из 3-х разделов. В первом разделе автор систематизировал подходы к синтезу малеимидных производных 1,8-нафталимида и оптимизировал условия введения малеимидной группы. Подробно охарактеризованы спектрально-люминесцентные свойства флуорофоров и описан процесс формирования наночастиц на основе ковалентно модифицированного человеческого сывороточного альбумина. Второй раздел охватывает синтез amino-, гидрокси- и карбоксилсодержащих производных 1,8-нафталимида, предназначенных для ковалентной модификации сополимера молочной и гликолевой кислот. Автор предлагает ультразвуковой метод получения наносомальных форм и приводит детальный сравнительный анализ спектральных свойств флуорофоров в

свободном состоянии и в составе наноструктур. С применением FLIM-микроскопии обнаружены значительные различия во времени жизни возбуждённого состояния морфолиновых производных в воде и наночастицах сополимера молочной и гликолевой кислот. Ценным научным результатом данного этапа является успешная визуализация разработанных частиц *in vitro* на клеточной линии карциномы молочной железы мыши 4T1, продемонстрировавших колокализацию с лизосомами. Третий раздел содержит результаты синтеза производных 1,8-нафталимида с α -гидроксисфосфонатным фрагментом, послуживших основой для создания остеотропной системы адресной доставки. Эксперименты на клеточной линии остеосаркомы Saos-2 с использованием наночастиц сополимера молочной и гликолевой кислот, меченных *S*-замещенным бисфосфонатом и нагруженных доксорубицином гидрохлоридом, подтвердили концепцию создания прототипа тераностической платформы для лечения заболеваний костной ткани.

Экспериментальная часть диссертации выполнена на высоком научном уровне с использованием современных методов исследования соединений и содержит подробные методики их выделения и очистки. В работе использовалось современное оборудование, строение синтезированных соединений надёжно подтверждено физико-химическими методами анализа: ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии. Практически для всех синтезированных соединений приведены удовлетворительные данные элементного анализа и, в целом, достоверность полученных результатов не вызывает никаких сомнений. Отдельно следует отметить экспериментальное мастерство диссертанта.

Заключение содержит обобщение ключевых результатов и выводов исследования и определяет приоритетные направления для последующих разработок в данной области. Представленные результаты работы сомнений не вызывают. Все сделанные автором **выводы обоснованы и корректно сформулированы.**

Таким образом, автором осуществлено комплексное исследование, требующее знаний не только в области органического синтеза, но также и в

областях физической химии, нанотехнологии и биомедицины. Научные положения работы полностью оригинальны, результаты достоверны и аргументированы серией успешных исследований *in vitro* на клеточных линиях.

Научная новизна проведённого соискателем исследования очевидна и заключается в том, что автор впервые синтезировал 6 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. Получен ряд новых производных 1,8-нафталимида с малеимидной группой при заместителе в 4-ом положении ароматического ядра и при имидном атоме азота, а также 6 новых производных 1,8-нафталимида, содержащих первичную аминогруппу, и 2 ранее неописанных флуорофора, включающих карбоксильную группу.

Впервые в мировой практике автором проведена флуоресцентная визуализация остеотропной системы адресной доставки на основе сополимера молочной и гликолевой кислот и 4-х новых *O*-, *S*- и *N*-замещенных производных 1,8-нафталимида, содержащих бисфосфонатный фрагмент, на клеточной линии остеосаркомы Saos-2, что открывает возможности для разработки эффективных тераностических агентов для лечения заболеваний костной ткани.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что 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 и создают основу для направленного дизайна флуорофоров с заданными свойствами.

В рамках исследования осуществлён направленный синтез оригинальных производных 1,8-нафталимида, модифицированных векторными группами для

селективного мечения лизосом, эндоплазматического ретикулула и митохондрий. Кроме того, получены флуорофоры, содержащие α -гидроксифосфонатный фрагмент. Данные соединения представляют высокую ценность для визуализации отложений гидроксиапатита в мягких тканях, а также для диагностики микрокальцинозов и метастатических поражений костной системы.

Полученные малеимидные производные 1,8-нафталимида позволяют осуществлять ковалентную модификацию человеческого сывороточного альбумина, расширяя число флуоресцентных систем доставки на основе природных полимеров.

Ковалентная модификация сополимера молочной и гликолевой кислот 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 наночастицы сополимера молочной и гликолевой кислот, модифицированного полученными автором новыми производными 1,8-нафталимида, характеризуются высокой фотостабильностью, 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.

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

Диссертационная работа выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне и по её содержанию нет замечаний принципиального характера. Однако, при прочтении диссертации возникли отдельные вопросы и замечания, носящие скорее дискуссионный или технический характер:

1. Отсутствует общее название литературного обзора.
2. На рисунке 27 (стр. 44) представлена схема синтеза малеимидных производных 12-14. Какова роль ацетата никеля в циклизации промежуточных

соединений **11** в целевые **12-14**, и возможна ли замена данного реагента на более доступный ацетат натрия?

3. Следовало бы уточнить, влияет ли изменение числа метиленовых звеньев в линкере, находящемся в положении 4 ароматического ядра на спектрально-люминесцентные свойства целевых флуорофоров **12-14**?

4. Изучение спектрально-люминесцентных свойств 4-(2-гидроксиэтилтио)-замещенных производных 1,8-нафталимида **43-47** показало, что квантовый выход флуоресценции соединения **43** в хлористом метиле и воде на порядок ниже по сравнению с квантовыми выходами для флуорофоров **44-47**. Чем можно объяснить более низкие значения квантового выхода флуоресценции для данного флуорофора по сравнению с производными **44-47**?

5. При описании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C в экспериментальной части было бы желательно привести отнесение сигналов.

Однако, высказанные замечания ни в коей мере не снижают высокой оценки и значимости диссертационного исследования.

Диссертационная работа Д. Ю. Юрьева по совокупности изложенных в ней результатов соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в части п. 1. Выделение и очистка новых соединений и в части п. 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Содержание диссертации изложено в 3 статьях в рецензируемых изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus, и представлено в 9 тезисах докладов на российских и международных научных конференциях. Автореферат и публикации в полной мере отражают содержание диссертации.

Работа хорошо оформлена, язык и стиль диссертации также заслуживают высокой оценки. В тексте работы присутствует незначительное количество опечаток, не влияющих на общее качество изложения материала.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно сделать однозначный вывод о том, что диссертационная работа Д. Ю. Юрьева «Дизайн и синтез новых производных 1,8-нафталимида и их применение в нанотехнологии и флуоресцентной биовизуализации» является законченной научно-

квалификационной работой и по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости, безусловно, удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, определённым Положением о порядке присуждения учёных степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утверждённым приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева от 14.09.2023 г. №103 ОД, а её автор – ЮРЬЕВ Данил Юрьевич – заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Заведующий Лабораторией
карбоциклических соединений
ИОХ РАН,
доктор химических наук

Баранин Сергей Викторович

Почтовый адрес: 119991 Россия, Москва, Ленинский проспект, д.47
Телефон: +7(499)1372944. Адрес электронной почты: svbar@ioc.ac.ru
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН).

Подпись д.х.н. С. В. Баранина заверяю.

Учёный секретарь ИОХ РАН
кандидат химических наук
29 мая 2026 г.



И. К. Коршевец