

УТВЕРЖДАЮ

Директор федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Институт
элементарноорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова Российской
академии наук
Чл.-корр. РАН, д.х.н. А.А. Трифонов

2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементарноорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН) 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 ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Актуальность. Методы флуоресцентной визуализации на сегодняшний день имеют важнейшее значение для диагностики и мониторинга процесса лечения различных заболеваний, а также являются востребованным инструментом для изучения внутриклеточных процессов. Разработка флуорофоров для применения в области биовизуализации является сложной задачей, так как к ним предъявляется ряд строгих требований, касающихся не только флуоресцентных характеристик, но и биосовместимости, способности нацеливаться на определенные клеточные органеллы или же избирательно накапливаться в патологических тканях. На сегодняшний день перечень флуорофоров, подходящих для биомедицинского применения, весьма ограничен. Именно поэтому тема разработки новых таргетных красителей для биовизуализации, которой посвящена работа Юрьева Д. Ю., безусловно, является **актуальной**.

Научная новизна работы заключается в успешной разработке автором подходов к синтезу 23 новых производных 1,8-нафталимида, содержащих различные функциональные группы, для получения на их основе флуоресцентных систем с направленной доставкой, а также комплексном анализе флуоресцентных характеристик полученных соединений. Синтезировано 5 новых малеимидных производных для модификации человеческого сывороточного альбумина и 4 новых бисфосфонатных производных 1,8-нафталимида. Юрьевым Д.Ю. впервые была осуществлена ковалентная модификация сополимера молочной и гликолевой кислот PLGA флуорофорами на основе 1,8-нафталимида (получено 12 новых конъюгатов). На основе одного из конъюгатов получена наносомальная лекарственная форма, загруженная препаратом доксорубина гидрохлоридом, которая продемонстрировала аффинность к костному гидроксипатиту в условиях *in vitro* и может

рассматриваться как прототип тераностической системы для флуоресцентной визуализации и терапии костных заболеваний.

Работа Юрьева Д.Ю. носит ярко выраженный междисциплинарный характер. Помимо синтеза широкого ряда новых производных 1,8-нафталимида, функционализированных амино-, карбокси-, гидрокси-, малеимидными и α -гидроксисифосфонатными группами, автором были получены флуоресцентные системы на основе модифицированных полимеров (человеческого сывороточного альбумина ЧСА и сополимера молочной и гликолевой кислот PLGA), а также наночастицы PLGA, меченные флуорофором на основе *S*-гидроксиэтилзамещенного 1,8-нафталимида. Автором были проведены исследования спектрально-люминесцентных свойств синтезированных соединений, конъюгатов и наночастиц в органических и водных средах, а также осуществлены обработка и интерпретация результатов биологических исследований в условиях *in vitro* ряда полученных флуоресцентных систем. Результаты данного диссертационного исследования и выводы о взаимосвязи структуры флуоресцентных систем на основе 1,8-нафталимида со спектральными свойствами, проявляемыми как в растворе, так и в живых системах, имеют **высокую теоретическую и практическую значимость** для развития области разработки отечественных препаратов для комбинированной биоинженерии и терапии.

Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений, списка литературы из 169 источников. Работа изложена на 143 страницах печатного текста и содержит 23 таблицы и 63 рисунка.

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цели и задачи исследования, изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

Литературный обзор диссертации (глава 1, стр. 11-38) посвящен рассмотрению подходов к функционализации полимеров природного (хитозан, целлюлоза, ЧСА, гиалуроновая кислота) и синтетического (ПЭГ) происхождения флуоресцентными производными 1,8-нафталимида. Автором проанализированы используемые в научной литературе синтетические подходы к такой функционализации, а также выявлены закономерности изменения оптических свойств флуорофоров при связывании с полимерами. Затем автор рассматривает примеры введения в состав производных 1,8-нафталимида векторных фрагментов, обеспечивающих селективное накопление флуорофоров в тех или иных клеточных органеллах, в заключение рассмотрены примеры систем на основе гидроксиапатита, способных избирательно накапливаться в костной ткани. Литературный обзор диссертации насчитывает 100 ссылок, подавляющее большинство которых представлено работами, вышедшими в печать за последние 5 лет. Содержание литературного обзора непосредственно связано с темой диссертационного исследования Юрьева Д.Ю. и логично предвещает следующий раздел.

Обсуждение результатов (глава 2, стр. 39-86) диссертации состоит из трех подразделов. Первый посвящен синтезу и изучению оптических свойств производных 1,8-нафталимида для ковалентной модификации человеческого сывороточного альбумина. Во втором разделе исследованы производные 1,8-нафталимида для ковалентной модификации PLGA. Третий подраздел посвящен производным 1,8-нафталимида, содержащим α -гидроксисифосфонатную группу. Во всех перечисленных разделах последовательно изложены подходы к синтезу нафталимидных флуорофоров, содержащих функциональные группы для дальнейшей конъюгации с полимерами и анализируются спектральные

характеристики полученных соединений. Затем автор переходит к описанию методов получения более сложных систем - конъюгатов производных нафталимида с альбумином и PLGA, и анализирует влияние конъюгации на оптические свойства нафталимидных флуорофоров. Второй и третий разделы завершаются исследованиями полученных флуоресцентных систем на реальных биологических объектах в условиях *in vitro*.

Заключительным разделом диссертационного исследования является экспериментальная часть (глава 3, стр. 87-124), в которой автором были подробно описаны методики синтеза целевых соединений, а также приведены результаты физико-химических исследований с помощью современных методов анализа (ЯМР-спектроскопия на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{31}P ; масс-спектрометрия). Отдельно хочется отметить, что автором подробно описаны методики получения функционализированных флуорофорами наночастиц, описаны методы определения количественного содержания флуорофора на поверхности частиц и измерения квантовых выходов флуоресценции полученных систем. Кроме того, детально описана подготовка проб и клеточных линий для лазерной сканирующей микроскопии, что еще раз подчеркивает большой объем и мультидисциплинарность проведенных автором исследований.

Совокупность представленных в обсуждении результатов и экспериментальной части данных (синтетических и физико-химических) подтверждает строение и чистоту синтезированных автором соединений, а также подробно характеризует их спектральные свойства. В связи с этим можно заключить, что выводы, сделанные по работе, являются достоверными и опираются на достаточный объем полученных данных.

Основные положения диссертации получили полное отражение в 12 научных работах, в том числе в 3 статьях в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus, и 9 тезисах международных и всероссийских конференций. Автореферат и приведенные публикации автора полностью отражают содержание диссертации.

Отмечая достоинства диссертационной работы, её научную новизну, теоретическую и практическую значимость, следует указать ряд замечаний:

1. Автором были получены три серии флуорофоров (8-10, 25-28 и 29-32), соединения в которых имеют одинаковые хромофорные системы, а различаются числом метиленовых звеньев в алифатических фрагментах молекул. Исходя из того, что в целом изменения в структуре молекул незначительны ((1, 2, 3 и 6 CH_2 -групп) и не затрагивают хромофоры, возникает вопрос, какие различия в проявляемых свойствах ожидалось получить для каждой серии?

2. В общей методике синтеза соединений 51, 55-57 указано использование 10 эквивалентов триэтиламина. Чем обусловлен большой избыток используемого основания? Были ли попытки проведения имидирования с использованием меньшего избытка Et_3N ?

3. Автором было проанализировано влияние введения малеимидного остатка в состав хромофоров 8-10, 16, 19 на их спектральные свойства. Как указано на странице 46, фрагмент малеимида имеет выраженные электроноакцепторные свойства, и введение его в структуру красителей приводит к тушению их эмиссии в результате процесса переноса электрона. Однако на рисунке 29 изображено протекание PET-процесса от малеимида к нафталимидному хромофору. Исходя из электронодефицитного характера малеимида, не должен ли его фрагмент выступать акцептором в PET-процессе?

4. В таблице 6 приведены спектральные характеристики флуорофоров 25-28 в различных растворителях. Структуры флуорофоров различаются только длиной алкильного

заместителя у имидного атома азота 1,8-нафталимида, который не входит в состав хромофорной системы красителей. Однако значения квантовых выходов флуоресценции для соединений 25 и 28 в воде более чем в 10 раз превышают квантовые выходы соединений 26 и 27. В составе наночастиц с PLGA значения квантовых выходов флуоресценции для 25 и 28 также существенно превышают значения для 26 и 27, в то время как значения времен жизни возбужденных состояний для данных флуорофоров в составе наночастиц оказались очень близкими (рис. 47). Чем объясняются такие различия спектральных характеристик для соединений 25-28, имеющих одинаковые хромофорные системы, в сочетании с близкими значениями времен жизни флуоресценции?

5. Замечания в данном пункте носят характер комментариев. Диссертация содержит небольшое количество опечаток, неудачных формулировок. Некоторые из них:

Стр. 18. «высокие фотофизические свойства» - данное словосочетание не является принятым в научной литературе, более удачно было бы назвать конкретное свойство и степень его выраженности.

Стр. 18. «...одобрено несколько флуоресцентных красителей (индоцианиновый зелёный, метиленовый синий, 5-аминолевулиновая кислота, флуоресцеин)...К числу их (органических красителей) основных ограничений относятся потенциальное канцерогенное действие, обусловленное ароматической структурой [36,37], быстрое фотообесцвечивание [38] и отсутствие функциональных групп для дальнейшей конъюгации». Аминолевулиновая кислота сама по себе не является флуорофором. Нельзя согласиться, что ароматическая структура большинства органических красителей обуславливает их канцерогенность, ведь существует и множество эндогенных органических красителей. В данном случае речь должна идти об азокрасителях, продукты расщепления которых действительно часто являются аллергенами и канцерогенами, как и сообщается в источнике 37.

Стр. 32. «На рисунке 21 представлены структурные формулы флуоресцентных бисфосфонатов, полученных по реакции ацилирования карбоксильной группы». Вероятно, имелось в виду ацилирование аминогруппы алендроновой кислоты активированной карбоксильной группой.

Стр. 109-111. При описании синтеза соединений 51 и 55-57, проведенного по общей методике, стоило указать использованные загрузки реагентов, а не только выход реакции, так как выход реакции часто изменяется при масштабировании синтеза и читателю необходимо иметь представление об использованных загрузках.

Все перечисленные замечания не оказывают влияния на общую высокую оценку работы и достоверность сделанных автором выводов, а вопросы предполагают дальнейшую дискуссию.

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. «Органическая химия» в части: п. 1. Выделение и очистка новых соединений; п. 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Диссертация Юрьева Данила Юрьевича является завершённой 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, теоретической и практической значимостью.

Диссертационная работа Юрьева Д.Ю. «Дизайн и синтез новых производных 1,8-нафталимида и их применение в нанотехнологии и флуоресцентной биовизуализации», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, предусмотренным Положением о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утвержденным приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева от 14.09.2023 г. № 103 ОД, а ее автор, Юрьев Данил Юрьевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.


Отзыв обсужден и одобрен на заседании расширенного совместного коллоквиума лаборатории № 107 (Фотоактивных супрамолекулярных систем) и № 135 (По разработке хелаторов и их конъюгатов с молекулами-векторами для получения радиофармпрепаратов) ИНЭОС РАН, протокол №13 от 02 июня 2026 г.

Отзыв подготовили:

Павлова Марина Александровна, к.х.н. (02.00.03 – Органическая химия, 02.00.04 – Физическая химия)

с.н.с. лаборатории Фотоактивных супрамолекулярных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН) 
г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1
8-499-135-92-80, e-mail: pavlova_m@ineos.ac.ru


Федоров Юрий Викторович, д.х.н. (02.00.04 – Физическая химия)

в.н.с. лаборатории по разработке хелаторов и их конъюгатов с молекулами-векторами для получения радиофармпрепаратов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)
г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1
8-499-135-92-80, e-mail: fedorov@ineos.ac.ru 

Подпись Павловой М.А. и Федорова Ю.В. заверяю

Ученый секретарь ИНЭОС РАН

к.х.н.

 / Гулакова Е.Н. /

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1.
Телефон: (499) 135-92-02
Электронная почта: larina@ineos.ac.ru
Веб-сайт организации: <https://ineos.ac.ru/>