

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы Краснова Владимира Сергеевича  
«Синтез, структурно-функциональные свойства и тканеспецифичная инактивация  
митохондриальных разобщителей на основе умбеллиферона и анилинотиофена»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия**

В последние годы значительно вырос интерес к митохондриям как мишеням при поиске потенциальных лекарственных препаратов для лечения заболеваний, связанных с дегенеративными нарушениями, старением, метаболическим нарушениям. Исследование «мягких разобщителей» занимают в этом ряду важное место и для них показана эффективность, в частности, как нейро-, нефро- и кардиопротекторов. Само понятие «мягкого разобщения» можно охарактеризовать как состояние митохондрий, которое характеризуется небольшой стимуляцией дыхания и снижением мембранного потенциала митохондрий, что приводит к снижению продукции активных форм кислорода (АФК) при сохраняющейся способности митохондрий генерировать АТФ. Одним из очевидных недостатков соединений с митохондриальным типом действия может быть трудность достижения селективности действия. Поиск митопротекторов, в том числе и новых «мягких» разобщителей, обладающих дифференцированной эффективностью в разных органах и тканях, очевидно является актуальной задачей.

В работе Краснова Владимира Сергеевича был синтезирован ряд сложных эфиров 7-гидроксикумарин-содержащих кислот с разной длиной алкильной цепи, проведена оценка разобщающего эффекта новых соединений по их влиянию на митохондриальный потенциал и дыхание митохондрии, протонофорной способности на препаратах бислойных мембран. А обнаруженный на ранних этапах работ эффект тканеспецифичной спонтанной инактивации протонофорной способности новых соединений привёл к развитию как фундаментальной части работы, так и определить возможные пути создания тканеспецифичных «мягких» разобщителей, что может иметь значительное прикладное значение.

В работе было показано, что как для сложных эфиров 7-гидроксикумарина, так и для фенилтиофенаминов разнообразного строения эффект инактивации протонофорного эффекта характерен для основного органа метаболизма ксенобиотиков – печени и слабо выражен для исследованных в работе митохондрий сердца и почек. Автор также показал, что механизмы ферментативной инактивации различаются: для сложных эфиров 7-

гидроксикумарина это гидролитическая инактивация с участием карбоксилэстеразы 1, а для производных фенилтиофенаминов инактивация связана с каталитическом глутатионилировании.

Использованные автором диссертационного исследования современные методы полностью соответствуют задачам и обеспечивают достоверность сделанных выводов. Кроме того, широкий спектр применявшихся методов свидетельствует о высокой квалификации автора, что подтверждается также очень логично и понятно написанным авторефератом диссертации.

Понятно, что в автореферате часто просто невозможно отразить все стороны исследования и часть вопросов или замечаний может быть связана именно с этим. И тем не менее, позволю себе сделать несколько замечаний:

1. большая часть представленных графиков являются репрезентативными, но необходимо показать воспроизводимость (достоверность) различий, или отметить хотя бы число проведённых экспериментов с аналогичными результатами;
2. нередко эффект разобщения (деполяризация и дыхание) зависит от используемого(ых) субстрата(ов) дыхательной цепи. В автореферате нигде не указано, какие субстраты были использованы и проводилось ли исследование – есть ли различия при энергизации митохондрий субстратами 1 или 2 комплекса;
3. в разделе «Методология диссертационного исследования» автор пишет об оценке набухания митохондрий. Эта характеристика, как маркер потенциального влияния на кальций-зависимое открытие пор митохондриальной проницаемости, может быть крайне важной для дальнейшего исследования «мягких» разобщителей в качестве кардио-, нефро- и нейропротекторов. Стоило бы привести хотя бы краткое описание полученных результатов в автореферате.

И в связи с последним замечанием и значительным интересом к «мягким» разобщителям как к нейропротекторам интересно было бы включить и митохондрии мозга при исследовании синтезированных автором соединений.

Вышеприведенные замечания ни в малейшей степени не влияют на положительную оценку работы, представленной в данном автореферате.

Содержание работы соответствует специальности 1.4.9. Биоорганическая химия (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени

М.В.Ломоносова. Работа оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова. Таким образом, соискатель Краснов Владимир Сергеевич заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. Биоорганическая химия.

Главный научный сотрудник Лаборатории Биомолекулярного скрининга Института физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ИФАВ РАН),

доктор химических наук Шевцова Елена Феофановна,

142432, Россия, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд 1, ИФАВ РАН

10.02.2026

Подпись д.х.н. Шевцовой Е.Ф. заверяю

Ученый секретарь ИФАВ РАН

Аникина Л.В.