

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Краснова Владимира Сергеевича на тему «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.**

Диссертационная работа В.С. Краснова посвящена актуальной проблеме биоэнергетики – созданию «мягких» митохондриальных разобщителей для терапии метаболических заболеваний и ишемических повреждений. Автор реализует стратегию *soft drugs*, создавая молекулы, которые инактивируются после выполнения своей функции, что снижает риск системной токсичности.

Научная новизна заключается в синтезе систематической библиотеки эфиров умбеллиферона и детальной расшифровке механизма их инактивации. Автором впервые показано, что в митохондриях происходит тканеспецифичное исчезновение разобщающей активности, которое обусловлено гидролизом разобщителей ферментом карбоксилэстеразой 1, локализованным в митохондриальном матриксе, а не альдегиддегидрогеназой, как предполагалось ранее. Также описан механизм инактивации анилинотиофенов через глутатион-S-трансферазу.

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием органического синтеза, методов исследования бислойных липидных мембран для доказательства протонотворной активности, выделения и исследования энергетических параметров митохондрий из различных тканей, протеомного анализа и молекулярного докинга.

Безусловная практическая значимость состоит в выявлении пути преодоления узкого терапевтического окна, являющегося одним из основных препятствий применения анионных разобщителей, а также в получении прототипов тканеспецифичных препаратов-кардиопротекторов, безопасных для печени.

Выводы хорошо сформулированы и прямо следуют из полученных результатов. Наиболее интересные из них:

1. Получена серия соединений, способных разобщать окислительное фосфорилирование в митохондриях, разобщающая активность которых исчезает с течением времени.
2. Предложен и подтвержден механизм инактивации разобщителей посредством тканеспецифичного ферментативного гидролиза.
3. Доказана роль карбоксилэстеразы I в гидролизе сложных эфиров умбеллиферон-содержащих кислот в митохондриях печени крысы.
4. Для флуазинома и анилинотиофенов установлен GST-зависимый механизм «самовыключения» через образование конъюгатов с глутатионом.

К работе имеются несколько вопросов:

1) Поскольку мембранный потенциал митохондрий является интегральным параметром, зависящим от проницаемости митохондриальной мембраны и скорости работы комплексов дыхательной цепи, проводились ли исследования действия соединений на дыхание митохондрий в состоянии 3?

2) Проводились ли исследования антиоксидантного действия разобщителей?

Также имеется одно замечание:

1) Не указан субстрат, за счет окисления которого происходит генерация митохондриями мембранного потенциала, что дало бы информацию об основном комплексе, участвующем в генерации потенциала.

Тем не менее, отмеченные замечания не снижают общей научно-практической ценности проведенного исследования и не влияют на крайне положительное впечатление от работы. В целом, работа представляет собой завершённое научное исследование, вносящее существенный вклад в биоорганическую химию и биоэнергетику.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М. В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.9. – Биоорганическая химия (химические науки), а также критериям, определённым пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении учёных степеней в МГУ имени М.В. Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Автор диссертационной работы заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9. – Биоорганическая химия (химические науки).

«30» января 2026 г.

Кандидат биологических наук  
(03.01.04 - Биохимия),  
Начальник лаборатории молекулярной  
биоэнергетики  
Курчатовского комплекса НБИКС-  
природоподобных технологий,  
НИЦ «Курчатовский институт».  
Адрес: Москва, пл. Академика Курчатова,  
д.1.

Рогов Антон Геннадьевич  
(Ф.И.О. рецензента)