

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата биологических наук,
Сергея Михайловича Короткова
на диссертацию Алисултановой Надежды Жафаровны
«Влияние производных 1,3,4-тиадиазина на активность сукцинатдегидрогеназы
митохондрий печени млекопитающих»,
представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук по
специальности
03.03.01 – физиология

Проблема изучения механизмов адаптации человека к экстремальным (гипоксическим) условиям и нахождение методов и способов, позволяющих повысить устойчивость организма к пребыванию в данных условиях, является одной из важнейших проблем современной физиологии, фармакологии и медицины. Выживание организма при таких условиях в значительной степени ограничено из-за плохой переносимости гипоксии головным мозгом. Одним из решений данной проблемы является поиск путей снижения потребления кислорода некритическими органами и системами организма при использовании соединений, вызывающих снижение окислительного метаболизма, что в свою очередь может способствовать сохранению энергетических резервов организма в условиях недостатка кислорода и повышать его устойчивость к гипоксии. В настоящее время большое внимание уделяют поиску относительно безопасных химических соединений, способных вызывать у млекопитающих состояния со сниженным метаболизмом. Одними из таких соединений являются производные 1,3,4-тиадиазина, снижающие потребление кислорода организмом и имеющие широкий спектр биологической и фармакологической активности. Однако, несмотря на это механизм действия этих соединений на клеточном уровне остается недостаточно изученным. Принимая во внимание то обстоятельство, что сукцинатдегидрогеназа является уникальным ферментом, сопрягающим реакции цикла Кребса с переносом электронов в комплексе II митохондриальной электронтранспортной цепи, становится важным поиск соединений способных действовать на активность этого фермента и тем самым влиять на метаболические процессы в клетке с целью лучшей адаптации организма к гипоксическим условиям окружающей среды. С этой точки зрения актуальность диссертационной работы Н.Ж. Алисултановой, посвящённой исследованию действия новых производных 1,3,4-тиадиазина на активность митохондриальной сукцинатдегидрогеназы млекопитающих, не вызывает никакого сомнения. Фундаментальная и практическая значимость данной диссертационной работы, с нашей точки зрения, заключается ещё и в том, что в экспериментальных

исследованиях автора широко использованы соединения, синтезированные в одном из отечественных институтов Екатеринбурга. В основу диссертационного исследования Н.Ж. Алисултановой легла задача сравнить влияние 11 производных 1,3,4-тиадиазина и одного производного 1,3,4-тиазола на активность сукцинатдегидрогеназы ряда теплокровных животных в зависимости от их массы тела с одной стороны, и от положения различных химических заместителей в тиadiaзиновом кольце, с другой. Всё это, с нашей точки зрения, является новым, актуальным и имеет не только теоретическое, но и практическое значение.

Структура и оформление работы

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, главы с описанием материалов и методов исследований, главы описывающей собственные экспериментальные исследования и состоящей из 3 разделов, обсуждение полученных результатов, заключение с выводами данного исследования, список сокращений и список литературы, включающий 216 источников (42 отечественных и 172 зарубежных). Работа изложена на 106 страницах машинописного текста, содержит 11 таблиц и 22 рисунка. Основные положения диссертации достаточно полно отражены в 4 публикациях автора (в том числе в двух статьях в журналах списка ВАК). Диссертационная работа в целом хорошо оформлена, документирована и отредактирована. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Материал диссертации обсуждался на двух представительных форумах республиканского и регионального уровней.

Во введении автор обосновывает актуальность темы с точки зрения необходимости поиска новых соединений производных 1,3,4-тиадиазина способных изменять активность сукцинатдегидрогеназы теплокровных животных и тем самым влиять на энергетический метаболизм с целью приспособить организм к гипоксическим условиям внешней среды.

Цель работы достаточно чётко сформулирована и подкреплена логически обоснованными задачами исследования, которые наряду с биохимической оценкой действия использованных 12 соединений на сукцинатдегидрогеназу печени ряда теплокровных животных затрагивают вопросы ингибирующей активности производных 1,3,4-тиадиазина в зависимости от химической структуры этих соединений.

Литературный обзор обширен. Как большую заслугу Н.Ж. Алисултановой следует отметить тот факт, что в нём подробно освещены не только особенности строения сукцинатдегидрогеназного комплекса, синтеза его элементов с последующей

его транспортировкой в митохондрии, но и подробно приведены данные по важной роли этого фермента при сопряжении биохимических реакций цикла Кребса с процессами переноса электронов в комплексе II электронтранспортной цепи митохондрий. Подробно описана работа сукцинатдегидрогеназы в условиях гипоксии и участия этого фермента в образовании активных форм кислорода. Приведены данные по обзору различных ингибиторов сукцинатдегидрогеназы и механизмов их действия в зависимости от химической структуры их молекул. Отдельно изложены данные о строении и физиологической активности различных тиадиазиновых производных. Такой научный подход интересен и позволяет получить наибольшее представление об использованных в работе 12 различных веществах.

Методическая глава объёмна. Работа выполнена на достаточном количестве животных (25 крысах линии Вистар, 5 кроликах, 2 кошках и 1 свинье), имеющих очевидные различия в массе тела. Выбор экспериментальных животных, с нашей точки зрения адекватен, т.к. в цитированной авторами работе Шмидта-Ниельсена (1987) показана зависимость удельной интенсивности метаболизма в зависимости от массы тела животного. Данная проблема нашла широкое обсуждение в работах Савиной М.В. (ИЭФБ РАН) и Hochachka P.W. Спектр изученных органических тиадиазиновых производных достаточно обширен: соединения L-4, L-9, L-10 и L-17 объединяет наличие морфолинового фрагмента во втором положении тиадиазинового кольца, а у соединений L-5, L-8 и L-14 во втором положении тиадиазинового кольца содержатся аминопропилморфолиновые группы, и, наконец, соединения L-7 и ТД-100 в этом положении соответственно содержат диметилморфолиновую и циклопропиламиновою группы.

Результаты собственных исследований автора представляют собой достаточную по объёму, хорошо спланированную и выполненную на современном методическом уровне экспериментальную физиологическую и биохимическую работу. На основании анализа полученных данных по изучению 12 различных веществ экспериментально обосновано положение, что наличие морфолинового фрагмента во втором положении кольца 1,3,4-тиадиазина обуславливает максимальное ингибирование сукцинатдегидрогеназы во всех группах экспериментальных животных. Детальное изучение действия этих производных на активность этого фермента обнаружило связь ингибирующего эффекта этих соединений от характера заместителя в пятом положении тиадиазинового кольца. Замена морфолинового фрагмента во втором положении тиадиазинового кольца аминопропилморфолиновой, диметилморфолиновой или циклопропиламиновою группами заметно снижала

ингибирующий эффект этих соединений. Минимальным ингибирующим эффектом обладали производные, содержащие гидроксиэтиламиновую группу (L-2) или особенно пиперидиновую группу (L-6) вместо морфолинового фрагмента во втором положении тиadiaзинового кольца.

Существенных замечаний по диссертационной работе Н.Ж. Алисултановой нет. Лишь имеются некоторые грамматические и стилистические ошибки, которые не умаляют достоинства выполненной работы. Как и в каждой объёмной работе возникает ряд вопросов, на которые хотелось бы получить ответ.

1. Автор в своих исследованиях опирается на работу Проссера, согласно которой интенсивность метаболизма увеличивается с уменьшением размеров (массы) животного. Вопрос – почему активность СДГ у кролика меньше чем у кошки и свиньи? С чем это может быть связано?
2. Автор использовал для своих исследований в качестве экспериментальных объектов свинью, кроликов, кошек и крыс. В связи с первым вопросом, на мой взгляд, было бы логично изучить действие использованных соединений на активность СДГ печени мышей. Хотелось бы узнать мнение автора по этому поводу.
3. По данным Н.Ж. Алисултановой максимальное воздействие на СДГ было у производных, имеющих морфолиновый фрагмент во втором положении тиadiaзинового кольца. В связи с этим было бы интересно изучить аналогичные соединения у которых атом кислорода в морфолиновом кольце был бы заменён на атом азота. Как может измениться активность данных соединений по сравнению с аналогичными изученными соединениями.
4. Согласно Н.Ж. Алисултановой степень ингибирования СДГ зависела от характера заместителя в пятом положении тиadiaзинового кольца. Наличие ОН- группы, увеличивающей отрицательный заряд в тиadiaзиновом кольце, снизило активность соединения L-4 по сравнению с соединением L-17, не имеющего такого заместителя в этом положении. Известно, что нитрогруппа (NO_2^-), напротив, оттягивает на себя электронную плотность. Хотелось бы узнать, что думает диссертант о возможной активности производного тиадизина у которого вместо ОН- (соединение L-4) в этом положении была бы нитрогруппа.

В целом по актуальности поставленной научно-исследовательской задачи, полученного фактического материала с помощью использованных в этой работе методов исследования, достоверности данных (методики применения веществ,

обработке полученных данных), научно-практической значимости установленных в работе новых закономерностей диссертационная работа Н.Ж. Алисултановой представляет научный труд, имеющий не только фундаментальное (научное), но и прикладное (практическое) значение, т.к. даёт возможность направленного поиска фармакологических соединений на основе которых могут быть созданы лекарства, позволяющие эффективно регулировать уровень клеточного метаболизма и энергетических потребностей организма в целом при различных гипоксических и экстремальных ситуациях.

Таким образом, диссертационная работа Н.Ж. Алисултановой на тему «Влияние производных 1,3,4-тиадиазина на активность сукцинатдегидрогеназы митохондрий печени млекопитающих», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология, является самостоятельным и законченным квалификационным исследованием, решающим актуальную научную задачу, имеющую существенное значение для развития физиологии экстремальных (гипоксических) состояний в условиях неблагоприятного воздействия внешней среды. По объёму, степени достоверности результатов исследования, новизне, изложению и оформлению работа Н.Ж. Алисултановой полностью соответствует критериям, указанным в параграфе II «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а соискатель Алисултанова Надежда Жафаровна заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология,

Официальный оппонент по диссертации:

Ведущий научный сотрудник ФГБУН
Института эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова Российской
академии наук,

194223 Санкт-Петербург, п-т Тореза д. 44

тел. +7812-552-7901

e-mail: sergey-korotkov@mail.ru

кандидат биологических наук,



Коротков С.М.

«06» сентября 2016 года

Подпись руки Короткова С.М.
удостоверяю
для канцелярии
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института эволюционной
физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук

06.09.2016



Список публикаций Короткова Сергея Михайловича за 2012-2016 гг.

1. Коротков С.М., Соболев К.В., Шемарова И.В., Фураев В.В., Шумаков А.Р., Нестеров В.П. Сравнительное изучение действия ионов Pr^{3+} и La^{3+} на кальций-зависимые процессы в сердечной мышце лягушки и в митохондриях кардиомиоцитов крысы. *Биофизика*. 2016. Т. 61. № 5. С. 889-897.

2. Korotkov S.M., Konovalova S.A., Brailovskaya I.V., Saris N.E.L. To involvement the conformation of the adenine nucleotide translocase in opening the TI^+ -induced permeability transition pore in Ca^{2+} -loaded rat liver mitochondria. *Toxicology in Vitro*. 2016. V. 32. P. 320-332.

3. Коротков С.М., Соболев К.В., Шемарова И.В., Фураев В.В., Нестеров В.П. Сравнительное изучение действия Y^{3+} на кальций-зависимые процессы в сердечной мышце лягушки и в митохондриях кардиомиоцитов крысы. *Журн. эвол. биохим. физиол.* 2016. Т. 52. № 3. С. 177-183.

4. Korotkov S.M., Konovalova S.A., Brailovskaya I.V. Diamide accelerates opening of the TI^+ -induced permeability transition pore in Ca^{2+} -loaded rat liver mitochondria. *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 2015. V. 468. N 1-2. P. 360-364.

5. Коротков С. М. Биологические механизмы влияния таллия на митохондрии. «Вопросы современной науки». Сб. научных трудов. Том 2. Под ред. Н.Р. Красовской. – М. Интернаука. 2015. С. 7-28, ISBN 978-5-9907658-3-2.

6. Шемарова И.В., Коротков С.М., Нестеров В.П. К вопросу о механизме отрицательного инотропного действия ионов Li^+ на миокард позвоночных животных. *Журн. эвол. биохим. физиол.* 2015. Т. 51. № 3. С. 181-186.

7. Korotkov S.M., Brailovskaya I.V., Shumakov A.R., Emelyanova L.V. Closure of mitochondrial potassium channels favors opening of the TI^+ -induced permeability transition pore in Ca^{2+} -loaded rat liver mitochondria. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2015. V. 47. N 3. P. 243-254.

8. Korotkov S., Konovalova S., Emelyanova L., Brailovskaya I. Y^{3+} , La^{3+} , and some bivalent metals inhibited the opening of the TI^+ -induced permeability transition pore in Ca^{2+} -loaded rat liver mitochondria. *J. Inorg. Biochem.* 2014. V. 141. N 1. P. 1-9.

9. Соболев К.В., Коротков С.М., Нестеров В.П. Инотропное действие нового пробиотического продукта на сокращение миокарда. Сравнение с эффектами диазоксида. *Биофизика*. 2014. Т. 59. № 5. P. 959-966.

10. Шемарова И.В., Соболев К.В., Коротков С.М., Нестеров В.П. Действие иттрия на кальций-зависимые процессы в миокарде позвоночных. *Журн. эвол. биохим. физиол.* 2014. Т. 50. № 3. С. 196-200.

11. Korotkov S.M., Brailovskaya I.V., Kormilitsyn B.N., Furaev V.V. Tl^{+} showed negligible interaction with inner membrane sulfhydryl groups of rat liver mitochondria, but formed complexes with matrix proteins. J. Biochem. Mol. Toxicol. 2014. V. 28. N 4. P. 149-156.

12. Шемарова И.В., Коротков С.М., Нестеров В.П. Действие La^{3+} на системы обеспечения сократимости миокарда позвоночных. Журн. эвол. биохим. физиол. 2013. Т. 49. № 4. С. 285-289.

13. Соболев К.В., Коротков С.М., Белостоцкая Г.Б., Нестеров В.П. Влияние пробиотиков и пробиотического продукта на энергетику митохондрий и динамику кальциевого сигнала в клетках сердечно-сосудистой системы. Биол. Мембраны. 2013. Т. 30. № 1. С. 21–29.

14. Korotkov S.M., Nesterov V.P., Brailovskaya I.V., Furaev V.V., Novozhilov A.V. Tl^{+} induces both cationic and transition pore permeability in the inner membrane of rat heart mitochondria. J. Bioenerg. Biomembr. 2013. V. 45. N 6. P. 531-539.

Директор ИЭФБ РАН
д.б.п.



М.Л. Фиросов

ДИПЛОМ
КАНДИДАТА НАУК

БЛ № 018986

Москва *2 декабря* 1987г.

Решением

Совета в Институте экспериментальной физиологии
и биохимии им. И. М. Сеченова АН СССР

от 26 мая 1987 г. (протокол № 48)

Короткову Сергею Михайловичу

ПРИСУЖДЕНА УЧЕНАЯ СТЕПЕНЬ

КАНДИДАТА
БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

Председатель совета

К

Ученый секретарь совета

Вашинская

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
ИНСТИТУТ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ И БИОХИМИИ
им. И. М. СЕЧЕНОВА АН СССР

На правах рукописи

КОРОТКОВ
Сергей Михайлович

УДК 549.29 : 576.311

ВЛИЯНИЕ КАДМИЯ НА ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ
ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ И ТРАНСПОРТ ИОНОВ
В МИТОХОНДРИЯХ

03.00.04 — БИОХИМИЯ

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

ЛЕНИНГРАД
1987

В диссертационный совет Д 004.017.02
по защите докторских и кандидатских диссертаций
при Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Институте физиологии
Коми научного центра Уральского отделения
Российской академии наук

СОГЛАСИЕ

Я, Коротков Сергей Михайлович, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории Лаборатория функциональной биохимии мышц ФГБУН Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (г. Санкт-Петербург) согласен выступить официальным оппонентом по диссертации Алисултановой Надежды Жафаровны: «Влияние производных 1.3.4-тиадиазина на активность сукцинатдегидрогеназы митохондрий печени млекопитающих», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

По теме рассматриваемой диссертации имею научные работы, опубликованные за последние пять лет в журналах из списка ВАК (список прилагается).

Не являюсь государственным (муниципальным) служащим, членом ВАК, членом экспертных советов, членом диссертационного совета, принявшего диссертацию к защите, соавтором соискателя ученой степени (научного руководителя, консультанта) по опубликованным работам по теме диссертации, работником (в том числе работающим по совместительству) организаций, где выполнялась диссертация или работает соискатель ученой степени, его научный руководитель или научный консультант, а также где ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем).

1. Я, как субъект персональных данных, согласен на их обработку.

2. Оператор обработки персональных данных: Высшая аттестационная комиссия при Министерстве образования и науки Российской Федерации, Департамент аттестации научных и научно-педагогических работников Министерства образования и науки Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук (сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), уничтожение персональных данных).

3. Цель обработки персональных данных: оппонирование диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 03.03.01 – физиология, биологические науки.

4. Перечень персональных данных оппонента: фамилия, имя, отчество, отзыв оппонента, комплект документов необходимый для предоставления отзыва, а также на получение денежной компенсации за проезд, проживание в гостинице, работу по оппонированию.

Дата 06.06.2016 (Подпись)

С.М. Коротков (ФИО) Коротков С.М.



Подпись руки Коротков С.М.
удостоверяю
зав. канцелярией И.И. Чижов (И.И. Чижов Ч.2)
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института эволюционной
физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук

05.09.2016