

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Хотиной Виктории Александровны на тему «Изучение роли митохондриального генома в формировании проатеросклеротического фенотипа моноцитоподобных клеток линии ТНР-1 и созданных на их основе цитоплазматических гибридов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Диссертационная работа Хотиной В.А. на тему «Изучение роли митохондриального генома в формировании проатеросклеротического фенотипа моноцитоподобных клеток линии ТНР-1 и созданных на их основе цитоплазматических гибридов» представляет собой научное исследование, посвященное актуальной проблеме биологии и медицины — изучению молекулярно-клеточных механизмов атерогенеза. Работа направлена на оценку роли митохондриальных мутаций, в частности $m.15059G>A$ в гене *MT-CYB*, в развитии проатерогенного фенотипа клеток.

Атеросклероз, как одна из ведущих причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, остается глобальной проблемой для медицины. Несмотря на значительные достижения в изучении патогенеза атеросклероза, роль митохондриальных мутаций в начальных звеньях заболевания остается малоизученной. Целью диссертационного исследования В.А. Хотиной являлось изучение влияния мутации $m.15059G>A$ в митохондриальной ДНК на клеточные процессы, включая митофагию, воспалительный ответ и липидный метаболизм, что делает эту работу актуальной как для фундаментальной науки, так и для клинической практики.

Научная новизна диссертации заключается в том, что автором впервые представлено исследование функциональных последствий мутации $m.15059G>A$ в гене *MT-CYB*. Результаты работы Хотиной В.А. подчеркивает важность данной мутации как значимого фактора митохондриальной дисфункции. Диссертационная работа демонстрирует, что наличие мутации способствует нарушению активации процесса деградации митохондрий (митофагии), усилению продукции активных форм кислорода (АФК) и

вызывает изменения в экспрессии генов, регулирующих воспалительный ответ, липидный метаболизм и апоптоз. В частности, автором показано, что мутация приводит к снижению мембранного потенциала митохондрий, усилению утечки протонов и немитохондриального дыхания, а также изменению экспрессии генов, регулирующих апоптоз, а именно увеличением экспрессии *CASP3*, и снижением экспрессии *CASP9* и *BAX*. При этом показано значительное снижение соотношения *BAX/BCL2*, что указывает на дисбаланс регуляции клеточной смерти в клетках с исследуемой мутацией. Также автором отмечено повышение экспрессии генов *CCNB1*, *POLR1A* и *COL6A1*, что свидетельствует об усилении синтетической активности и пролиферации клеток. Полученные данные подчеркивают значимость данной мутации в формировании патологического клеточного состояния, характерного для атерогенеза.

В диссертационной работе Хотиной В.А. использованы современные молекулярно-генетические методы и методы клеточной биологии, такие как редактирование митохондриального генома с использованием технологии mito-CRISPR/Cas9, цифровая капельная ПЦР, ПЦР в реальном времени, конфокальная микроскопия и проточная цитометрия. Применение настоящих подходов позволило автору получить достоверные результаты, которые подтверждаются грамотно проведенным статистическим анализом.

Основные научные положения, выносимые автором на защиту, обоснованы и соответствуют поставленным задачам исследования и полученным выводам. Результаты диссертационного исследования опубликованы в 26 печатных работах, в том числе в 9 статьях в рецензируемых журналах (8 в рецензируемых иностранных журналах и 1 статья в рецензируемых журналах из перечня рецензируемых научных изданий ВАК РФ) и в 17 тезисах в сборниках докладов научных конференций. Кроме того, результаты настоящей работы были представлены и обсуждены на конференциях международного уровня.

Автореферат написан академическим языком, имеет традиционное оформление и отражает хорошее знание автором изучаемой проблемы. Существенные замечания к оформлению и содержанию автореферата отсутствуют.

Диссертационная работа Хотиной Виктории Александровны является завершенным научным трудом, направленным на решение актуальной задачи современной патофизиологии. По актуальности, научной новизне, обоснованности научных положений и выводов, а также практической значимости результатов, настоящее диссертационное исследование полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, согласно Постановлению Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями и дополнениями от 16 октября 2024 г.), а его автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 — Патологическая физиология.

Директор Института изучения старения
ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, ОСП Российский
геронтологический научно-клинический
центр, кандидат биологических наук
(03.03.01 — физиология, 14.03.09 —
клиническая иммунология, аллергология)

Чуров Алексей Викторович

Подпись Чурова А.В. заверяю

