

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 В.А. Хотиной посвящена актуальной проблеме изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе развития атеросклероза, с фокусом на роль митохондриальных мутаций в патогенезе данного заболевания. В последние годы накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о важности митохондриальной дисфункции в атерогенезе, однако вопросы, касающиеся конкретных мутаций митохондриального генома и их влияния на клеточные процессы, до настоящего времени остаются недостаточно изученными. В этой связи представленное исследование является своевременным и значимым.

В основе диссертационного исследования лежит изучение функциональных последствий мутации m.15059G>A в гене *MT-CYB*, кодирующем митохондриальный цитохром b, и ее связи с развитием атеросклероза. Данная мутация ранее была выявлена как ассоциированная с атеросклеротическими поражениями аорты, однако механизм ее влияния на клеточные процессы не был детально изучен. Работа В.А. Хотиной восполняет данный пробел, исследуя, каким образом мутация m.15059G>A изменяет метаболизм, воспалительный статус и функциональную активность моноцитов и макрофагов, тем самым способствуя формированию проатерогенного фенотипа.

Диссертационная работа обладает научной новизной, поскольку автором впервые проведен детальный анализ влияния мутации m.15059G>A на митохондриальную функцию и клеточные процессы в моноцитах и макрофагах. Применение модели цитоплазматических гибридов (цибридов), несущих мутантную мтДНК, позволило воспроизвести основные молекулярные нарушения, характерные для атеросклероза. Использование технологии CRISPR/Cas9 (MitoCas9) для целенаправленного удаления мутантной мтДНК также является современным подходом в изучении роли митохондриальной дисфункции в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты диссертационного исследования показали, что мутация m.15059G>A вызывает снижение мембранного потенциала митохондрий, повышение продукции активных форм кислорода, нарушение биоэнергетического профиля клеток и снижение митохондриальной эффективности. Автором установлена связь данной мутации с нарушением активации митофагии, что также может быть связано с изменением воспалительной реакции клеток. Выявлены изменения в экспрессии генов, участвующих в

регуляции апоптоза (*CASP3*, *BAX*, *CASP9*), липидного обмена (*FASN*) и клеточной пролиферации (*CCNB1*, *POLR1A*, *COL6A1*).

В работе использован широкий спектр современных молекулярно-биологических, биохимических и цитологических методов, включая проточную цитофлуориметрию, количественную и цифровую капельную ПЦР, иммуноферментный анализ, конфокальную микроскопию. Корректное применение этих методов позволило автору получить надежные и воспроизводимые данные. Статистическая обработка выполнена на высоком уровне, а сделанные выводы подтверждены полученными экспериментальными результатами. Результаты исследования были представлены автором на ряде международных конференций и опубликованы в рецензируемых научных журналах, что свидетельствует о высокой степени апробации работы.

Полученные в диссертационном исследовании В.А. Хотиной данные расширяют фундаментальные представления о роли митохондриальных мутаций в атерогенезе и создают основу для разработки новых стратегий как профилактики и лечения атеросклероза, так и для коррекции митохондриальной дисфункции.

Заключение

Диссертационная работа В.А. Хотиной является завершенным научным исследованием, вносящим значительный вклад в изучение молекулярных механизмов атеросклероза. По актуальности, научной новизне, обоснованности методологии, достоверности полученных результатов и их практической значимости работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Автореферат отражает основные положения диссертации, изложен в логичной и последовательной форме, грамматически и стилистически выдержан.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что диссертационная работа В.А. Хотиной соответствует требованиям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, с изм. от 18.03.2023), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология.

Руководитель направления по орфанным заболеваниям, врач-генетик, ООО «Эвоген» кандидат медицинских наук (03.01.04 – Биохимия)

Дорошук Наталья Александровна

06.02.2025

Подпись Дорошук Н.А. заверяю

Общество с ограниченной ответственностью «Эвоген» (ООО «Эвоген») 115191, г. Москва, 4-й Рошинский проезд, 20, с. 5.
E-mail: info@evogenlab.ru; web-сайт: <https://evogenlab.ru>

СПЕЦИАЛИСТ
ПО ПЕРСОНАЛУ
КАПУСТИНА Д.Н.

