

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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 исследованию роли мутации *m.15059G>A* в гене *MT-CYB* в патогенезе атеросклероза. В последние годы накоплены данные, свидетельствующие о значительном влиянии митохондриальных мутаций на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, однако механизмы, посредством которых эти изменения способствуют прогрессированию атеросклероза, остаются недостаточно изученными. В этом контексте проведенное диссертационное исследование является актуальным и представляет собой значительный вклад в изучение молекулярных механизмов атерогенеза.

Настоящая работа отличается высокой степенью научной новизны, поскольку впервые проведено комплексное исследование влияния мутации *m.15059G>A* на функциональную активность моноцитов и макрофагов, основных клеточных субпопуляций, участвующих в формировании атеросклеротических поражений. Соискателем показано, что данная мутация способствует формированию проатерогенного клеточного фенотипа, что проявляется нарушением митохондриальной функции, усилением окислительного стресса, изменением профиля экспрессии и секреции воспалительных медиаторов и нарушением регуляции липидного метаболизма.

Особую ценность работы представляет использование передовых методов молекулярной биологии, таких как редактирование митохондриального генома с использованием CRISPR/Cas9 (MitoCas9), что позволило не только подтвердить функциональную значимость мутации *m.15059G>A*, но и продемонстрировать возможность коррекции митохондриальной дисфункции путем целенаправленного удаления мутантной мтДНК. Таким образом, диссертационная работа В.А. Хотиной демонстрирует потенциал генных технологий в исследовании и молекулярно-генетическом анализе патогенетических процессов, лежащих в основе атеросклероза.

Достоверность полученных данных обеспечена применением широкого спектра современных молекулярно-генетических и биохимических методов, включая: редактирование митохондриального генома с использованием MitoCas9, позволяющее селективно удалять мутантные копии мтДНК, количественную ПЦР и цифровую капельную ПЦР, примененные для оценки уровня гетероплазмии исследуемой мутации и экспрессии генов (уровня мРНК), проточную цитофлуориметрию, использованную для анализа мембранного потенциала митохондрий, продукции активных форм кислорода

(АФК), иммуноферментный анализ (ELISA), позволивший оценить уровень провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1 (CCL2) в культуре клеток, конфокальную микроскопию, примененную для визуализации и оценки митофагии в клетках. Применение столь разнообразного набора методик не только повышает надежность и воспроизводимость полученных данных, но и подтверждает высокий уровень методологической проработки диссертации. Полученные соискателем результаты расширяют представления о роли митохондриальных мутаций в патогенезе атеросклероза и создают основу для разработки новых подходов к диагностике и терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Автореферат отражает основные положения диссертации, изложен четко и логично, замечаний к его оформлению нет. Результаты исследования апробированы на международных конференциях и опубликованы в рецензируемых научных изданиях, что свидетельствует о высоком уровне научной подготовки соискателя.

Диссертация В.А. Хотиной является завершенным и методологически выверенным исследованием, вносящим значительный вклад в изучение молекулярных механизмов атеросклероза. Работа отличается актуальностью, научной новизной, высоким уровнем методической проработки и значительной практической значимостью. На основании вышеизложенного диссертационная работа на тему «Изучение роли митохондриального генома в формировании проатеросклеротического фенотипа моноцитоподобных клеток линии ТНР-1 и созданных на их основе цитоплазматических гибридов» соответствует требованиям, установленным Положением о присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в актуальной редакции), а ее автор, Виктория Александровна Хотина, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 — Патологическая физиология.

Генеральный директор
биотехнологической компании
ООО «БиоХарт», участника
Инновационного научно-
технологического центра МГУ
«Воробьевы горы»,
кандидат медицинских наук



Гасанов Вагиф Али оглы

Подпись Гасанова Вагифа Али оглы удостоверяю
Руководитель юридического отдела
ООО «БиоХарт»

Николаев А.А.

Общество с ограниченной ответственностью «БиоХарт» (ООО «БиоХарт»)
127030, г. Москва, ул. Сущёвская, д. 27, стр. 2. E-mail: gasanovvagif@gmail.com