

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 в диссертационный совет 24.1.180.01 при ФГБНУ «НИИОПП» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. — Патологическая физиология

Исследование молекулярных механизмов атеросклероза — ведущей причины сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в мире — является одной из актуальных проблем современной медицины. Атеросклероз является мультифакторным заболеванием, в основе которого лежат такие ключевые события, как нарушения липидного обмена, хроническое воспаление и окислительный стресс. Роль митохондриальной дисфункции, вызванной мутациями в митохондриальной ДНК (мтДНК), в настоящее время остается недостаточно изученной. Целью 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» являлось выявление функциональных последствий мутации m.15059G>A в гене *MT-CYB*, что имеет фундаментальное значение для расширения представлений о молекулярных механизмах атерогенеза. Данная работа направлена на изучение роли мутации m.15059G>A в митохондриальном геноме в развитии проатерогенных клеточных изменений, что имеет важное значение для понимания патогенеза данного заболевания.

Диссертационное исследование демонстрирует возможные патофизиологические механизмы, связывающие мутацию m.15059G>A с митохондриальной дисфункцией и развитием атеросклероза. Так, автором впервые установлены функциональные последствия мутации m.15059G>A, включая нарушение митофагии, усиление продукции активных форм кислорода (АФК), изменение биоэнергетического профиля клеток и усиление воспалительных процессов. Значительным научным результатом является применение технологии CRISPR/Cas9 для точечного удаления мутантной мтДНК, что позволило детально изучить ее влияние на клеточные функции. Результаты работы демонстрируют, что мутация m.15059G>A также может оказывать влияние на регуляцию воспалительных процессов через модуляцию экспрессии генов *NLRP3* и *IL1B*, участвующих в формировании инфламмосомы, что сопровождается нарушением секреции ФНО α и способности клеток формировать эндотоксиновую толерантность. Кроме того, в клетках с мутацией наблюдается нарушение экспрессии гена *FASN*,

участвующего в липидном метаболизме в макрофагальных клетках. Эти данные свидетельствуют о вкладе митохондриальной дисфункции в патогенез атеросклероза. Кроме того, полученные в диссертационном исследовании результаты представляются перспективными для разработки новых методов терапии и диагностики сердечно-сосудистых заболеваний.

В диссертационной работе Хотина В.А. использовала современные методы молекулярной и клеточной биологии, а также адекватные методы статистической обработки данных. Выводы исследования являются логичными, четко сформулированными и соответствуют поставленным задачам. Существенных замечаний к автореферату нет. Основные результаты диссертационной работы представлены 9 научными статьями в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.3.3. — Патологическая физиология.

Считаю, что диссертация Хотиной Виктории Александровны является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей оригинальные результаты, обладающие высокой теоретической и практической значимостью. По своему содержанию, актуальности, новизне и объему выполненных исследований работа полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в актуальной редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 — Патологическая физиология.

30.01.2025

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных.

Научный сотрудник лаборатории функциональной
геномики сердечно-сосудистых заболеваний
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии имени
академика Е.И. Чазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А

к.б.н. (1.5.3. – молекулярная биология)

тел. +7 (965) 326 60 17
e-mail: mskozin@cardio.ru

Подпись к.б.н. Козина М.С. удостоверяю.

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

д.м.н.

Козин Максим Сергеевич



Плеханова О.С.