

Отзыв

на автореферат диссертации Хотиной Виктории Александровны на тему «Изучение роли митохондриального генома в формировании проатеросклеротического фенотипа моноцитоподобных клеток линии THP-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 Виктории Александровны посвящена одной из актуальных проблем современной биологии и медицины — изучению молекулярных механизмов атерогенеза. Работа направлена на исследование патогенетической роли мутации m.15059G>A в митохондриальном гене *MT-CYB* и её влияния на клеточные процессы, связанные с развитием атеросклероза, а именно на выявление взаимосвязей между мутацией m.15059G>A, нарушением митофагии, усилением окислительного стресса и развитием воспалительных процессов в моноцито- и макрофагоподобных клетках. Углубленное понимание данных механизмов представляет важное значение для поиска новых диагностических маркеров и разработки терапевтических стратегий.

Диссертантом впервые продемонстрировано, что мутация m.15059G>A в гене оказывает значительное влияние на ключевые внутриклеточные процессы моноцито- и макрофагоподобных клеток. Автором показано, что данная мутация способствует нарушению активации PINK1/Parkin-опосредованной митофагии, внутриклеточного механизма, необходимого для удаления поврежденных митохондрий, что также сопровождается снижением экспрессии генов *PINK1*, *PRKN* и *MAP1LC3B*, ответственных за его регуляцию. Кроме того показано, что мутация m.15059G>A в гене *MT-CYB* способствует усилению окислительного стресса и хронического воспаления, за счет увеличения продукции активных форм кислорода и повышения базальной экспрессии генов *IL1B* и *NLRP3*, что приводит к дисбалансу воспалительного ответа клеток. В работе также показана связь мутации с увеличением экспрессии *FASN*, что способствует усилению синтеза жирных кислот в макрофагах, особенно после инкубации с липопротеинами низкой плотности. Полученные результаты подчеркивают значимость митохондриальной дисфункции в патогенезе атеросклероза. Не менее важным аспектом работы является применение системы CRISPR/Cas9 для удаления мутантной мтДНК, что позволило подтвердить её ключевую роль в нарушении клеточных функций.

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Автором использован широкий спектр современных методов: редактирование митохондриального генома с использованием CRISPR/Cas9, цифровая ПЦР и ПЦР-РВ, проточная цитометрия, конфокальная микроскопия, а также классические биохимические методы. Применённые подходы обеспечили достоверность полученных данных, что подтверждается грамотным статистическим анализом и корректной интерпретацией результатов. Выводы работы логично вытекают из проведённого исследования и подтверждаются экспериментальными данными, что свидетельствует о достижении поставленной цели работы и выполнении поставленных задач. Замечаний к оформлению и содержанию автореферата нет.

Таким образом, диссертационная работа Хотиной Виктории Александровны является завершённым научным трудом, содержащим теоретическую и практическую новизну. По своему содержанию, научной новизне и практической значимости, работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, согласно Положению о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в нов. ред. от 16 октября 2024 г.). Автор, Хотина Виктория Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология.

кандидат биологических наук (специальность 03.03.04. – «Клеточная биология, цитология, гистология»),

научный сотрудник лаборатории роста и развития НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Подпись Лохониной А.В. удостоверяю
Руководитель группы кадров НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Лохонина А.В.



Кравченко М.С.

НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Тел: +7(499)120-80-65 E-mail: morfolhum@mail.ru