

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.180.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И
ПАТОФИЗИОЛОГИИ», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «20» февраля 2025 г., № 5

О присуждении Хотиной Виктории Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Изучение роли митохондриального генома в формировании проатеросклеротического фенотипа моноцитоподобных клеток линии ТНР-1 и созданных на их основе цитоплазматических гибридов» по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, принята к защите 12 декабря 2024 года, протокол №12, диссертационным советом 24.1.180.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315 Москва, ул. Балтийская, д. 8; приказ Минобрнауки РФ №105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Хотина Виктория Александровна, родилась 04.10.1995.

В 2019 г. с отличием окончила медико-биологический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный университет по специальности «Биология» (магистратура). В 2022 году окончила аспирантуру в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» по специальности «Патологическая физиология». В

настоящее время работает младшим научным сотрудником лаборатории молекулярно-генетического инфламейджинга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Диссертационная работа «Изучение роли митохондриального генома в формировании проатеросклеротического фенотипа моноцитоподобных клеток линии ТНР-1 и созданных на их основе цитоплазматических гибридов» выполнена в лаборатории ангиопатологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Научный руководитель:

Собенин Игорь Александрович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетического инфламейджинга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Официальные оппоненты:

Грачев Алексей Николаевич – доктор биологических наук, заведующий лабораторией биологии стромальных клеток опухолей Научно-исследовательского института канцерогенеза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Макаревич Павел Игоревич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией генно-клеточной терапии Института регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанном заведующим отделом экспериментальной медицины указанного учреждения, доктором медицинских наук Кутихиным Антоном Геннадьевичем, указывает, что диссертационная работа представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, содержащую решение актуальной задачи современной патофизиологии, «доказывая связь митохондриальных мутаций (в частности, конкретной мутации в гене митохондриального цитохрома b) с функциональными последствиями, приводящими к формированию проатеросклеротического клеточного фенотипа». Диссертация соответствует пунктам 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в последующих редакциях Постановлений Правительства Российской Федерации), а её автор, Хотина Виктория Александровна, заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология. Отзыв обсужден и одобрен на заседании Проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, протокол №3 от 28 января 2025 г.

Соискатель имеет 85 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 26 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 9 работ, общим объемом 156 страниц, в которых изложены основные результаты проведенных исследований. Все публикации написаны в соавторстве, что обосновано комплексным характером проведённых исследований. В 4 статьях Хотина Виктория Александровна является первым автором. В остальных статьях авторский вклад Хотиной

Виктории Александровны, отражённый в соответствующих разделах статей, допускает использование опубликованного материала для защиты диссертации. Недостоверные сведения о работах, опубликованных соискателем ученой степени, в диссертации отсутствуют. Сведения об опубликованных работах представлены в диссертации.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Хотина В.А.**, Сухоруков В.Н., Каширских Д.А., Собенин И.А., Орехов А.Н. Метаболизм холестерина в макрофагах // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 91–101. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-91-101 (К2 список ВАК)
2. **Khotina V.A.**, Vinokurov A.Y., Bagheri Ekta M., Sukhorukov V.N., Orekhov A.N. Creation of Mitochondrial Disease Models Using Mitochondrial DNA Editing // Biomedicines. – 2023. – 11(2): 532. DOI: 10.3390/biomedicines11020532 (Q1 WoS)
3. Sukhorukov V.N., **Khotina V.A.**, Kalmykov V.A., Zhuravlev A.D., Sinyov V.V., Popov D.Y., Vinokurov A.Y., Sobenin I.A., Orekhov A.N. Mitochondrial Genome Editing: Exploring the Possible Relationship of the Atherosclerosis-Associated Mutation m.15059G>A With Defective Mitophagy // Journal of Lipid and Atherosclerosis. – 2024. – Vol. 13, № 2. – P. 166–183. DOI: 10.12997/jla.2024.13.2.166 (Q1 Scopus)
4. **Khotina V.A.**, Vinokurov A.Y., Sinyov V.V., Zhuravlev A.D., Popov D.Y., Sukhorukov V.N., Sobenin I.A., Orekhov A.N. Mitochondrial Dysfunction Associated with mtDNA Mutation: Mitochondrial Genome Editing in Atherosclerosis Research // Current Medicinal Chemistry. — 2024. DOI: 10.2174/0109298673323639240926095549 (Q2 WoS)

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

на диссертацию: отзыв ведущей организации – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых

заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отзыв положительный, замечаний и вопросов не содержит;

отзывы на автореферат прислали:

1. **Воротеляк Екатерина Андреевна**, доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, руководитель лаборатории клеточной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН;
2. **Козин Максим Сергеевич**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации;
3. **Гасанов Вагиф Али оглы**, кандидат медицинских наук, генеральный директор биотехнологической компании ООО «БиоХарт»;
4. **Дорошук Наталья Александровна**, кандидат медицинских наук, руководитель направления по орфанным заболеваниям, врач-генетик ООО «Эвоген»;
5. **Чуров Алексей Викторович**, кандидат биологических наук, директор института изучения старения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
6. **Лядова Ирина Владимировна**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой клеточной биомедицины и клеточных технологий Передовой инженерной школы «Школа медицинской инженерии» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский

университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

7. **Лохонина Анастасия Вячеславовна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории роста и развития НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Все отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат. В отзывах отмечается актуальность и новизна исследования, хороший методический уровень работы, практическая значимость.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается профилем выполненной диссертационной работы:

Грачев Алексей Николаевич – специалист в области иммунологии и клеточной биологии; научные интересы связаны с исследованием этиопатогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности – фенотипической пластичности и механизмов дифференцировки, метаболизма и активации макрофагов, их роли в воспалении и развитии хронических заболеваний;

Макаревич Павел Игоревич – специалист в области регенеративной медицины; научные интересы связаны с разработкой и применением методов генной, клеточной и тканевой инженерии для терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации – реализует научные и клинические направления международного уровня в области кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также медицинских биотехнологий и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, что соответствует профилю диссертационной работы Хотиной В.А.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

доказана роль мутации m.15059G>A в гене *MT-CYB*, кодирующем цитохром b, в развитии митохондриальной дисфункции, что проявляется в снижении мембранного потенциала митохондрий, повышенной продукции активных форм кислорода, изменении биоэнергетического профиля клеток и снижении общей митохондриальной эффективности;

показана связь мутации m.15059G>A с дефектами митофагии, воспалительным статусом и изменениями липидного метаболизма макрофагов;

предложен инновационный подход к исследованию роли митохондриальных мутаций в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, включающий целенаправленное редактирование митохондриального генома с использованием системы CRISPR/Cas9 (MitoCas9) для удаления мутантной мтДНК.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана значимая роль митохондриальной дисфункции, вызванной мутацией m.15059G>A в гене *MT-CYB*, в развитии атерогенного фенотипа моноцитов и макрофагов, что расширяет представления о клеточных механизмах патогенеза атеросклероза;

применительно к проблематике диссертации **результативно** использован комплекс современных экспериментальных молекулярно-генетических и биохимических методов, включая: 1) методы генной и клеточной инженерии (CRISPR/Cas9-опосредованное редактирование митохондриальной ДНК); 2) методы изучения митохондриальной функции и клеточной биоэнергетики (полярографический анализ скорости потребления кислорода, проточная цитофлуориметрия с использованием специфических флуоресцентных красителей для оценки уровней мембранного потенциала митохондрий, продукции АФК и продуктов перекисного окисления липидов, конфокальная микроскопия для оценки митофагии); 3) молекулярно-

биологические методы (количественная оценка эффективности удаления мутантной мтДНК с помощью цифровой капельной ПЦР, количественная ПЦР в реальном времени для анализа экспрессии генов, регулирующих митофагию, воспаление, липидный метаболизм, апоптоз, синтетическую активность и пролиферацию); 4) биохимические методы (иммуноферментный анализ для оценки уровней секреции цитокинов клетками, оценка общего холестерина в клетках с количественной нормализацией по общему белку);

изложены принципы влияния мутации m.15059G>A на воспалительный ответ, в частности на секрецию провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β) и экспрессию генов, связанных с инфламмасомным комплексом;

изучены молекулярные связи между митохондриальной дисфункцией, механизмами нарушения митофагии, нарушением липидного обмена и изменением профиля экспрессии генов, ассоциированных с апоптозом, пролиферацией и синтетической активностью моноцитов и макрофагов при наличии мутации m.15059G>A.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

определена необходимость детального изучения митохондриальных мутаций как факторов риска развития атеросклероза, что может способствовать разработке новых молекулярных биомаркеров для прогнозирования заболевания;

обосновано применение методов редактирования митохондриального генома в качестве перспективного подхода для изучения молекулярных механизмов митохондриальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях или заболеваниях, связанных с мутациями в мтДНК.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

экспериментальные работы выполнены с применением сертифицированного лабораторного оборудования, включая устройства для

анализа биоэнергетического профиля клеток, конфокальную микроскопию, проточную цитофлуориметрию, методы молекулярной биологии (количественная ПЦР, цифровая капельная ПЦР) и биохимии (ИФА);

теория построена на основе анализа проверяемых данных, согласуется с опубликованными результатами независимых исследований в области митохондриальной биологии и атеросклероза;

идея базируется на анализе передового отечественного и зарубежного опыта, а также на обобщении экспериментальных данных, полученных с использованием клеточных моделей и методов генетического редактирования;

установлено качественное совпадение авторских данных с результатами независимых исследований в области митохондриальной биологии, воспаления и атеросклероза;

использованы современные методы статистической обработки данных, что обеспечило высокую воспроизводимость и достоверность полученных результатов.

Личный вклад соискателя: все лабораторные исследования выполнены автором лично; автор самостоятельно проводил анализ, обработку и интерпретацию экспериментальных данных, выполнял статистическую обработку и участвовал в подготовке научных публикаций по теме диссертации; результаты исследования апробированы автором на ведущих международных конференциях и опубликованы в высокорейтинговых научных журналах.

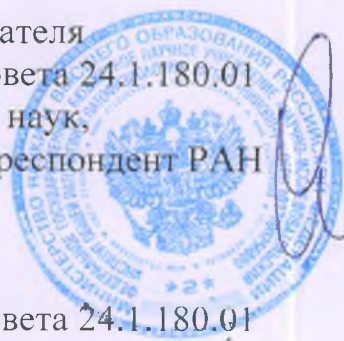
В ходе защиты диссертации критических замечаний не было. Соискателю были заданы вопросы дискуссионного характера, на которые были даны исчерпывающие ответы, полностью удовлетворившие членов совета.

На заседании 20 февраля 2025 г. диссертационный совет **принял решение:** за решение научной задачи по выявлению связи между мутацией m.15059G>A в митохондриальном геноме и развитием проатерогенного

клеточного фенотипа моноцитов/макрофагов, присудить Хотинной Виктории Александровне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 14 докторов наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 14, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета 24.1.180.01
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН



Морозов Сергей Георгиевич

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.180.01
доктор биологических
наук, доцент

Панкова Наталия Борисовна

«20» февраля 2025 г.