

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.027
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА
ЛУМУМБЫ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 30 сентября 2025 г., протокол № 3

О присуждении Ганцовой Елене Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Оценка влияния покаута гена рецепторной тирозинкиназы IRR на гистологическую структуру и транскриптом почки» по специальностям 1.5.22. – Клеточная биология и 1.5.3. – Молекулярная биология в виде рукописи принята к защите 28 июля 2025 года, протокол №2, диссертационным советом ПДС 0300.027 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; приказ от 3 мая 2024 года №237).

Ганцова Елена Александровна, 1992 года рождения, гражданка Российской Федерации, в 2014 году с отличием окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», биологический факультет по специальности «Биохимия».

С 2017 по 2022 гг. обучалась в очной аспирантуре Государственного Научного Центра Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению, соответствующему научной специальности 1.5.3. – Молекулярная биология. С 2023 по 2025 гг. прикреплена в качестве соискателя в Научно-исследовательском институте морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» для подготовки диссертации по специальности 1.5.22. – Клеточная биология.

С 2022 года по настоящее время работает младшим научным сотрудником в лаборатории роста и развития Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского». По совместительству с 2022 года работает младшим научным сотрудником лаборатории экспериментальной морфологии Научно-исследовательского института молекулярной и клеточной медицины и

ассистентом кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского Института в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» и Государственный Научный Центр Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ИБХ РАН).

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент, Ельчанинов Андрей Владимирович, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», лаборатория роста и развития, заведующий лабораторией;

доктор биологических наук, Деев Игорь Евгеньевич, Государственный Научный Центр Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, лаборатория биомолекулярной ЯМР-спектроскопии, старший научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Шидин Владимир Александрович, гражданин Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент, 1.5.22 – Клеточная биология, 3.3.1 – Анатомия человека, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гистологии с эмбриологией имени П.В. Дунаева, профессор кафедры, и.о. заведующего кафедрой, и

Кутина Анна Вячеславовна, гражданка Российской Федерации, кандидат медицинских наук, 03.00.13 – Физиология, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, лаборатория физиологии почки и водно-солевого обмена, заведующая лабораторией

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, Пущино, в своем положительном отзыве, подписанном Ермаковым Артёмом Михайловичем, кандидатом биологических наук, заведующим лабораторией исследований генома, и утвержденном и.о. директора института Фадеевой

Ириной Сергеевной, указала, что диссертация Ганцовой Елены Александровны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи – определение влияния функционального состояния рецепторной тирозинкиназы IRR на морфологическую структуру почек и профиль экспрессируемых генов при нормальных физиологических условиях и при экспериментальном алкалозе, что имеет важное значение для дальнейших фундаментальных исследований физиологических и патологических состояний на изученной животной модели.

В заключение отзыва ведущей организации указано, что диссертационная работа соответствует требованиям п. 2.2 (кандидатская) раздела II Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН 22.01.2024 г., протокол № УС-1, а ее автор, Ганцова Елена Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.22. – Клеточная биология и 1.5.3. – Молекулярная биология.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них 5 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных «Перечнем РУДН», «Перечнем ВАК», 5 в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международной базе данных «Scopus», в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международной базе данных «Web of Science». Общий объем публикаций 6,1 п.л.

Наиболее значимые публикации:

1. **Ганцова Е.А.**, Серова О.В., Деев И.Е., Ельчанинов А.В., Фатхудинов Т.Х. Морфологические особенности почек у мышей с нокаутом гена INSRR в условиях бикарбонатной нагрузки // Морфология. - 2025. - Т. 163. - №2. – с. 134–144.
2. **Ганцова Е.А.**, Гавриленкова А.А., Серова О.В., Деев И.Е. Изменение экспрессии гена *gapdh* в органах мышей, нокаутных по гену *insrr* // Доклады Российской академии наук. Науки о жизни. – 2022. – Т. 505. – № 4. – с. 73–79.
3. **Gantsova, E.A.**, Serova, O.V., Eladari, D., Bobrovskiy, D.M., Petrenko, A.G., Elchaninov, A.V., & Deyev, I.E. A Comparative Kidney Transcriptome Analysis of Bicarbonate-Loaded *insrr*-Null Mice // Current Issues in Molecular Biology. – 2023. – Т. 45. – №. 12. – С. 9709-9722.
4. **Gantsova E.**, Serova, O., Vishnyakova, P., Deyev, I., Elchaninov, A., & Fatkhudinov, T. Mechanisms and physiological relevance of acid-base exchange in functional units of the kidney //PeerJ. – 2024. – Т. 12. – С. e17316.
5. Серова О.В., **Ганцова Е.А.**, Деев И.Е., Петренко А.Г. Значение pH-сенсоров в поддержании гомеостаза нервной системы // Биоорганическая химия. – 2020. – Т. 46. – №4. – с. 369-384.
6. **Ганцова Е.А.**, Деев И.Е., Петренко А.Г., Серова О.В. Анализ развития преимплантационных эмбрионов мыши, нокаутных по гену *insrr* // Онтогенез. – 2022. – Т. 53. – № 3. – с. 196–202.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. Киселевский Михаил Валентинович, гражданин Российской Федерации, доктор медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, заведующий лабораторией

2. Костюшев Дмитрий Сергеевич, гражданин Российской Федерации, доктор биологических наук по специальности – 1.5.10. Вирусология, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского, лаборатория генетических технологий в создании лекарственных средств, заведующий лабораторией

3. Жданов Дмитрий Дмитриевич, гражданин Российской Федерации, доктор биологических наук по специальности – 03.01.04 Биохимия, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», заведующий лабораторией медицинской биотехнологии, главный научный сотрудник

В отзывах об автореферате обосновывается завершенность исследования и актуальность проделанной работы, отмечается, что автореферат содержит подробное описание целей, методики и результатов исследования, его научная новизна и практическая значимость четко обоснованы и подтверждены экспериментальными данными. Отзывы критических замечаний не имеют. Два отзыва содержат небольшие замечания, связанные с оформлением работы. Так, в отзыве Костюшева Д.С. указано: «В качестве замечаний можно выделить лишь то, что в разделе «Обсуждение» можно более подробно сопоставить полученные данные с аналогичными исследованиями, чтобы подчеркнуть уникальность наблюдений. В целом, автореферат удовлетворяет критериям оригинальности, научной новизны, объема и качества представленных материалов.» В отзыве Жданова Д.Д. указано: «Имеется небольшое замечание к оформлению рисунков автореферата. На рисунках 2 и 6 не подписаны шкалы ординат гистограмм, а местоположения буквенных обозначений панелей различны на всех рисунках.»

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме оппонируемой диссертации.

1. Ахматов А.В., Спирина Ю.С., Леднева Д.С., Антекарь И.А., Марков А.А., Стеблюк А.Н., **Шидин В.А.**, Соловьев Г.С., Нургалиева А.Р., Соловьева О.Г. Промоторы морфогенеза при развитии провизорного и дефинитивного органов мочеобразования человека и позвоночных животных. Журнал анатомии и гистопатологии. 2024;13(1):9-18.

2. Бердичевский В.Б., Бердичевский Б.А., Сапоженкова Е.В., **Шидин В.А.**, Гоняев А.Р., Павлова И.В., Болдырев А.Л. Физиология вегетативной регуляции функций почек и мочевого пузыря. Клиническая значимость Урология. 2023. № 1. С. 114-118.

3. Матусевич С.Л., **Шидин В.А.**, Аптекарь И.А., Ахматов А.В., Леднева Д.С., Марков А.А., Мкртычева К.К., Мухамедьяров Д.А., Нургалиева А.Р., Соловьёва О.Г., Стеблюк А.Н. Хроновектор конвергенции иммунокомпетентных клеток при формировании кожного регенерата и мезонефронов. Медицинская наука и образование Урала. 2023. Т. 24. № 1 (113). С. 86-93.

4. Соловьёв Г.С., **Шидин В.А.**, Соловьёва О.Г., Аптекарь И.А., Ахматов А.В., Бродер И.А., Леднёва Д.С., Марков А.А., Захарчук О.В. ОРГАНЫ-Промоторы процессов морфогенеза при развитии эмбриона человека. Медицинская наука и образование Урала. 2022. Т. 23. № 1 (109). С. 149-153.

5. Соловьёв Г.С., **Шидин В.А.**, Янин В.Л., Соловьёв В.Г., Аптекарь И.А., Ахматов А.В., Бродер И.А., Марков А.А., Мкртычева К.К. Морфологическое обоснование системообразующей функции мезонефрального протока птиц. Медицинская наука и образование Урала. 2022. Т. 23. № 1 (109). С. 154-158

6. **Kutina A.V.**, Belyakov G.V., Balbotkina E.V., Chirinskaite A.V., Sopova J.V., Leonova E.I. NOS3 gene knockout in mice enhances kidney sensitivity to furosemide. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2025. Т. 61. № 2. С. 573-582.

7. **Кутина А.В.**, Беляков Г.В., Балботкина Е.В., Чиринскайте А.В., Сопова Ю.В., Леонова Е.И. Нокаут гена *nos3* у мышей повышает чувствительность почек к фуросемиду. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2025. Т. 111. № 5. С. 806-818.

8. Balbotkina E.V., Karavashkina T.A., Seliverstova E.V., **Kutina A.V.** Microalbuminuria in rats treated with d-nitroarginine methyl ether. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2024. Т. 176. № 4. С. 437-441.

9. Балботкина Е.В., Марина А.С., **Кутина А.В.** Активация симпатoadреналовой системы при действии миметика глюкоагоноподобного пептида-1 у крыс. Нейрохимия. 2024. Т. 41. № 4. С. 352-361.

10. Karavashkina T.A., Balbotkina E.V., Kovaleva T.V., **Kutina A.V.** Effect of neurohypophysial hormones on protein excretion by the kidneys. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2023. Т. 59. № 5. С. 1683-1692.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, в ИТЭБ РАН работают высококвалифицированные специалисты, занимающиеся решением проблем, соответствующих теме диссертации Ганцовой Елены Александровны, что подтверждается их научными публикациями

1. Venediktova, N.I., Solomadin, I.N. & Medvedeva, V.P. The Role of Cristae Regulatory Proteins in Mitochondrial Dysfunction in an Experimentally Induced Hyperthyroidism Model. Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology. 2025. Т. 19. № 1. С. 133–138.

2. Н.В. Белослудцева, И.Б. Михеева, В.С. Старинец, М.В. Дубинин, К.Н. Белослудцев. Возрастависимые изменения митохондриальных регуляторных

механизмов в спинном мозге трансгенных мышей линии SOD1-G93A с фенотипом бокового амиотрофического склероза. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2025. Т. 179. № 1. С. 43-50.

3. Т.А. Урюпина, Ю.В. Грицына, А.Д. Уланова. Уменьшение содержания гигантской изоформы обскурина при развитии изопреналининдуцированного повреждения миокарда крысы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2025. Т. 179. № 5. С. 548-552.

4. **Ermakov A.M.**, Kudykina N.A., Bykova A.I., Tkacheva U.A. Morphogenic Effect of Exogenous Glucocorticoid Hormones in the *Girardia tigrina* Planarian (Turbellaria, Tricladida). *Biology (Basel)*. 2023. № 12(2). С. 292.

5. **Ermakov A.M.**, Afanasyeva V.A., Lazukin A.V., Shlyapnikov Y.M., Zhdanova E.S., Kolotova A.A., Blagodatski A.S., Ermakova O.N., Chukavin N.N., Ivanov V.K., Popov A.L. Synergistic Antimicrobial Effect of Cold Atmospheric Plasma and Redox-Active Nanoparticles. *Biomedicines*. 2023. №11(10). С.2780.

6. Fadeeva I.S., Teterina A.Y., Minaychev V.V., Senotov A.S., Smirnov I.V., Fadeev R.S., Smirnova P.V., Menukhov V.O., Lomovskaya Y.V., Akatov V.S., Barinov S.M., Komlev V.S. Biomimetic Remineralized Three-Dimensional Collagen Bone Matrices with an Enhanced Osteostimulating Effect. *Biomimetics (Basel)*. 2023. №8(1). С.91.

7. Astrelina T.A., Brunchukov V.A., Kodina G.E., Bubenshchikov V.B., Larenkov A.A., Lunev A.S., Luneva K.A., Rastorgueva A.A., Kobzeva I.V., Usupzhanova D.Y., Nikitina V.A., Malsagova K.A., Kulikova L.I., Samoilov A.S., Pustovoyt V.I. Biodistribution of Mesenchymal Stromal Cells Labeled with [89Zr]Zr-Oxine in Local Radiation Injuries in Laboratory Animals. *Molecules*. 2023. №28(20). С.7169.

Диссертационный совет отмечает, что:

на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея, обогащающая научную концепцию о роли рецепторной тирозинкиназы IRR как сенсора внеклеточного щелочного pH. На экспериментальной модели алкалоза установлена физиологическая роль рецепторной тирозинкиназы IRR на морфологическую структуру почек и профиль экспрессируемых генов. При моделировании алкалоза возникают компенсаторные изменения на тканевом уровне, в почках животных с инактивированным геном рецептора IRR увеличивается толщина паренхимы, площадь почечных телец, у животных дикого типа происходит увеличение диаметра собирательных трубочек. Инактивация гена рецептора IRR приводит к изменениям на молекулярном уровне, затрагивая процессы окислительного фосфорилирования и энергетического обмена, а также изменения экспрессии генов, отвечающих за транспорт ионов. Дополнительно показан фенотип задержки развития эмбрионов на ранней стадии развития для животных, нокаутных по гену *insrr*.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– доказаны эффекты инактивации гена *insrr*, не нарушающие гистологическое строение почки, но существенно изменяющие профиль экспрессии генов, регулирующих окислительное фосфорилирование и синтез АТФ, что по-новому раскрывает роль IRR в клеточной энергетике и регуляции кислотно-щелочного равновесия. Доказана значимость рецептора IRR в эмбриональном развитии мыши.

Применительно к проблематике диссертации эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов, использован комплекс современных гистологических и иммуногистохимических методов исследования, РНК-секвенирования, биоинформатического анализа, анализа экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени, оценка дробления зигот и образования бластоцист у эмбрионов на ранних стадиях развития.

– изложены положения диссертационного исследования: 1) Нокаут по гену *insrr* не вызывает выраженного нарушения гистологического строения почек, при этом моделирование алкалоза приводит к компенсаторным изменениям в паренхиме почек как нокаутных животных, так и животных дикого типа, 2) Инактивация гена рецептора IRR не влияет на состояние популяции CD86+ и CD206+ макрофагов почки, а также на количество α - и β - вставочных клеток собирательных трубок, 3) Анализ экспрессии генов с помощью РНК-секвенирования выявил, что нокаут гена *insrr* приводит активации сигнальных путей, регулирующих энергетический обмен в клетке, а именно связанных с цепью переноса электронов, синтезом АТФ, транспортом электронов. У мышей дикого типа потребление бикарбоната натрия приводит к изменению активности транспортеров, инактивация *insrr* вызывает изменения на молекулярном уровне, сравнимые с таковыми при бикарбонатной нагрузке.

– раскрыты проявления фенотипа, связанного с развитием преимплантационных эмбрионов мыши, связанные с инактивацией гена *insrr*, при котором обнаружена задержка их развития на стадии дробления. Впервые опубликованы данные РНК-секвенирования почек животных, нокаутных по гену рецептора IRR в разных условиях, при бикарбонатной нагрузке и в нормальных условиях.

– изучены клеточные и молекулярные характеристики, возникающие при инактивации гена *insrr* в организме мышей, изучен набор данных РНК-секвенирования для двух генотипов (дикий тип и нокаутный по гену *insrr*) в нормальных физиологических условиях и в условиях алкалоза. Впервые проведено морфометрическое исследование структур почки мышей с инактивированным рецептором IRR, оценены популяции макрофагов двух фенотипов про- и противовоспалительные, по экспрессии маркеров CD86+ и CD206+, соответственно, а также популяции вставочных клеток собирательных трубочек.

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

– разработаны и внедрены методики работы с нокаутными животными; материалы диссертационного исследования используются при проведении семинарских занятий студентам направления «Биомедицина» на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского Института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы;

– создана модель для изучения метаболического алкалоза, модель для оценки образования бластоцист на ранней стадии развития, обе модели проверены на эффективность на нокаутных животных по гену *insrr*;

– представлены методические рекомендации и протоколы для проведения иммуногистохимического окрашивания почек, культивирования эмбрионов мыши *in vitro*, проведения транскриптомного анализа, анализ данных с помощью инструментов Gene Ontology и WGCNA, проведения ПЦР в реальном времени с использованием зондов TaqMan.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- результаты получены на современном сертифицированном оборудовании, постановка экспериментов содержит необходимые экспериментальные и контрольные группы животных, показана возможность повторяемости результатов исследования в различных условиях;

- теоретическая основа работы согласуется с отдельными данными, полученными в ходе исследования по теме диссертации и с отдельными данными публикаций в базах данных научных статей;

- идея базируется на ранее проведенных исследованиях рецепторной тирозинкиназы IRR, которые установили роль ее в качестве сенсора внеклеточного щелочного pH и влияние на почки как экскреторный орган, а также роль в развитии организма;

- использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, в том числе анализ данных транскриптома с помощью алгоритмов баз данных для аннотирования генов и сигнальных путей в клетках.

Личный вклад соискателя состоит в формулировке гипотезы, обосновании актуальности изучения клинических, молекулярно-генетических особенностей почек мышей при нокауте гена *insrr*, разработке плана диссертации, сборе научного материала, проведении статистического анализа результатов исследования, написании рукописи диссертации и автореферата, в подготовке статей.

На заседании 30 сентября 2025 года диссертационный совет ПДС 0300.027 принял решение присудить Ганцовой Елене Александровне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 13 человек, из них 5 докторов наук по специальности 1.5.22. – Клеточная биология (биологические науки), 3 доктора наук по специальности 1.5.3. – Молекулярная биология (биологические науки) рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 11 человек, входящих в состав совета, дополнительно введенных на

