

УТВЕРЖДАЮ
Директор
ФГБНУ РНЦХ имени
академика Б. В. Петровского
академик РАН, профессор, д.м.н.



Котенко К. В.

« 5 » 03 2025г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»

Диссертация Ганцовой Елены Александровны «Оценка влияния нокаута гена рецепторной тирозинкиназы IRR на гистологическую структуру и транскриптом почки» по специальностям 1.5.22 Клеточная биология, 1.5.3 Молекулярная биология, 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 на базе ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук».

Ганцова Елена Александровна в 2014 году окончила биологический факультет МГУ им. Ломоносова по специальности «03.01.04 Биохимия».

В 2022г. Ганцова Е. А. окончила очную аспирантуру ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук» по направлению подготовки «1.5. Биологические науки» по специальности 1.5.3. Молекулярная биология. В рамках аспирантуры были сданы кандидатские экзамены: иностранный язык (английский), история и философия науки, молекулярная биология. Сдан кандидатский экзамен по специальности Клеточная биология – справка № 34/23 от 01. 11.2023г. (ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»).

С 2022 года работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории роста и развития НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Научные руководители:

Ельчанинов Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией роста и развития НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского"

Деев Игорь Евгеньевич, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомолекулярной ЯМР-спектроскопии ИБХ РАН.

По результатам рассмотрения диссертации Ганцовой Е.А. «Оценка влияния нокаута гена рецепторной тирозинкиназы IRR на гистологическую структуру и транскриптом почки» принято следующее **заключение:**

Оценка выполненной соискателем работы

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная задача современной клеточной и молекулярной биологии — установлены клеточные и молекулярные механизмы влияния нокаута гена *insrr* на почку мыши. Данная работа способствует расширению представлений о гистологической структуре почек мышей и молекулярных механизмах, активируемых нокаутом *insrr*.

Актуальность работы

Регулирование уровня кислот и оснований внутренней среды организма осуществляется с помощью множества молекулярных механизмов, многие из которых остаются недостаточно изученными. В регулировании кислотно-щелочного баланса участвуют эндогенные рН-сенсоры — молекулы, которые меняют свои свойства и активность под воздействием кислот и оснований. Одним из таких сенсоров, реагирующих на щелочные значения рН, является рецептор подобный рецептору инсулина (IRR), который характеризуется наибольшей экспрессией в β -вставочных клетках почек, выстилающих дистальные каналцы и секретирующих бикарбонат. У мышей с нокаутом гена *insrr*, кодирующего IRR, при щелочной нагрузке наблюдается нарушение секреции бикарбоната, что указывает на его роль в регуляции кислотно-щелочного равновесия. Однако механизм действия и функция IRR как сенсора щелочного рН в почках и других органах еще не установлены.

Для изучения физиологической роли IRR ранее была создана уникальная линия нокаутных мышей по гену *insrr*. Фенотип мышей с нокаутом *insrr* изучен крайне слабо. Отсутствие активируемого щелочью IRR может затрагивать чувствительность почек к рН. Данные научных исследований о нарушении секреции бикарбоната в моче при алкалозе у нокаутных животных могут свидетельствовать о наличии компенсаторного механизма в

почках, что требует дальнейших исследований. Использование такой модели позволит выяснить взаимодействие IRR с другими рН-чувствительными белками и углубить понимание механизмов регуляции кислотно-щелочного баланса в организме.

Личное участие соискателя в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Ганцова Елена Александровна лично сформулировала научную гипотезу, обосновала целесообразность изучения молекулярно-генетических и морфофункциональных особенностей почек мышей при нокауте гена *insrr*, разработала план диссертации. Диссертантом осуществлен сбор научного материала, проведен статистический анализ результатов исследования, написана рукопись диссертации и автореферата, подготовлены научные публикации по результатам исследования.

Степень обоснованности и достоверности результатов проведенных исследований, научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема экспериментального материала, воспроизводимостью современных методов исследования, корректным применением статистических методов. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований.

Научная новизна результатов исследования

В исследовании установлено, что нокаут гена *insrr* у мышей C57Bl/6 не вызывает значительных изменений в гистологической структуре почек животных. Однако при моделировании алкалоза выявлено уменьшение толщины паренхимы, диаметра собирательных трубочек и площади почечных клубочков. Количество макрофагов и вставочных клеток не отличается у мышей с нокаутным геном и геном дикого типа. Транскриптомы нокаутных мышей отличаются от дикого типа, как в нормальных условиях, так и при алкалозе, указывая на изменения в активности сигнальных путей, связанных с энергетическим обменом, включая цепь переноса электронов и метаболизм глюкозы.

Практическая значимость работы

Результаты исследования помогут глубже понять регуляцию кислотно-щелочного состояния опосредованного IRR и его связь с энергетическими процессами. Практическая значимость заключается в характеристике новой модели на основе нокаута гена *insrr* у мышей C57Bl/6 для исследования регуляции кислотно-основного баланса при проведении фундаментальных и доклинических исследований.

связь с энергетическими процессами. Практическая значимость заключается в разработке новой модели на основе нокаута гена *insrr* у мышей C57Bl/6 для фундаментальных и доклинических исследований.

Ценность научных работ соискателя, полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные положения диссертационного исследования представлены в виде 5 статей, индексируемых Web of Science и Scopus, и 6 тезисов. Из них – 3 оригинальные статьи по данным диссертационного исследования в журналах Scopus, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, где должны быть размещены основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Результаты исследования были доложены на 4 международных конференциях.

Список публикаций:

1. **Ганцова Е.А.,** Серова О.В., Деев И.Е., Ельчанинов А.В., Фатхудинов Т.Х. Исследование морфологического строения нокаутных по гену *insrr* почек мыши в условиях бикарбонатной нагрузки // Морфология, 2024, принята к публикации
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 рН-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.
7. **Ганцова Е.А.,** Деев И.Е., Ельчанинов А.В. Нокаут рецепторной тирозинкиназы IRR влияет на морфологическую структуру почки мыши, Тезисы XI Российского

форума биотехнологий OpenBio-2024, Новосибирск, секция Молекулярная биология, стр. 463 DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-227.

8. **Ганцова Е.А.**, Гавриленкова А.А., Серова О.В., Деев И.Е. Поиск молекулярных механизмов регуляции кислотно-щелочного баланса в почках мышей с использованием РНК-секвенирования, Тезисы VIII Молодёжной Школы-конференции ИНЦ РАН, Санкт-Петербург, опубликованы: Цитология, 2022, Т. 64, № 7, стр. 611-780
9. **Ганцова Е.А.**, Серова О.В., Деев И.Е., Петренко А.Г. Поиск молекулярных мишеней, вовлеченных в контроль кислотно-щелочного баланса в почке мыши с применением транскриптомного анализа. Тезисы XXXVI Зимняя Международная Молодёжная Научная Школа Перспективные Направления Физико-химической Биологии и Биотехнологии, Москва, 2022.
10. **Ганцова Е.А.**, Серова О.В., Можаяев А.А., Деев И.Е., Петренко А.Г. Влияние нокаута гена *insrr* на экспрессию белков почки мыши в физиологических условиях. Тезисы XXXIII Зимняя Международная Молодёжная Научная Школа Перспективные Направления Физико-химической Биологии И Биотехнологии, Москва, 2021, стр. 110.
11. **Ганцова Е.А.**, Серова О.В., Деев И.Е., Петренко А.Г. Гены pH-чувствительности, активируемые в почках нокаутных по гену *insrr* мышей при щелочной нагрузке. Тезисы VII Молодёжной Школы-конференции ИНЦ РАН, Санкт-Петербург, опубликованы: Гены & Клетки XV, № 3, Приложение, 2020, стр. 130-131

Специальность, которой соответствует диссертация

Материалы диссертационной работы на тему «Оценка влияния нокаута гена рецепторной тирозинкиназы IRR на гистологическую структуру и транскриптом почки» соответствуют специальности 1.5.22. Клеточная биология, пунктам 6, 8, 22 и 1.5.3. Молекулярная биология, пункту 10.

Диссертация Ганцовой Елены Александровны «Оценка влияния нокаута гена рецепторной тирозинкиназы IRR на гистологическую структуру и транскриптом почки» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.22. Клеточная биология, 1.5.3. Молекулярная биология.

Заключение принято на совместном заседании в присутствии сотрудников лаборатории биомолекулярной ЯМР-спектроскопии ФГУН ГНЦ РФ Института биоорганической химии РАН в рамках межлабораторной конференции «Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына»

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Присутствовало на заседании: 18 человек.

Результаты голосования: «за» - 18 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел.,
протокол №2 от «10» февраля 2025 г.

Председатель межлабораторной конференции
научный руководитель НИИ морфологии человека
им. академика А. П. Авцына
ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б. В. Петровского»
член-корреспондент РАН,
профессор, д. м. н.

Л. М. Михалева

Подпись член-корреспондента РАН Л. М. Михалевой заверяю:
Ученый секретарь
ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б. В. Петровского»,
доцент, д. м. н.



А. А. Михайлова