



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(МИНОБРНАУКИ РОССИИ)

Федеральное государственное  
бюджетное учреждение науки

Институт теоретической и  
экспериментальной биофизики  
Российской академии наук  
(ИТЭБ РАН)

Институтская ул., д. 3,  
г. Пушкино Московская область, 142290  
Тел. (495) 632-78-69 Факс (4967) 33-05-53  
E-mail: office@iteb.ru  
ОКПО 00454592, ОГРН 1025007770920  
ИНН/КПП 5039002070/503901001

12.09.2025 № 97-08-05

На № 0300-09-Усх/12 от 30.07.25



И.о. директора ИТЭБ РАН,  
к.б.н. Фадеева Ирина Сергеевна

«12» сентября 2025 г.

В диссертационный совет ПДС 0300.027  
Федерального государственного  
автономного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Российский университет дружбы  
народов имени Патриса Лумумбы»  
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

**Отзыв ведущей организации Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки Институт теоретической и  
экспериментальной биофизики Российской академии наук (ИТЭБ РАН)**

на диссертацию Ганцовой Елены Александровны по теме:

«Оценка влияния нокаута гена рецепторной тирозинкиназы IRR на  
гистологическую структуру и транскриптом почки», представленную на  
соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям  
1.5.22. Клеточная биология, 1.5.3. Молекулярная биология

**Актуальность темы выполненной работы**

Стабильное значение pH в разных биологических жидкостях — это базовый признак живых организмов и один из ключевых параметров гомеостаза. За поддержание кислотно-щелочного баланса отвечают многочисленные молекулярные механизмы. В числе pH-сенсоров выделяют рецептор IRR, подобный инсулиновому рецептору. Транскрипты гена *insrr* обнаружены во многих тканях — в нейронах головного мозга, эпителии

желудка, клетках поджелудочной железы. Наибольшее количество IRR приходится на  $\beta$ -вставочные клетки собирающих трубочек почек, которые выделяют ионы бикарбоната. При этом до сих пор не выяснены молекулярные пути, с помощью которых IRR функционирует как pH-сенсор ни в почке, ни в других органах. Для выяснения физиологической роли этого рецептора была создана линия мышей с нокаутом гена *insrr*. У данных животных уже исследовали поджелудочную железу и репродуктивную систему, но состояние почек, несмотря на их главную роль в регуляции кислотно-щелочного баланса и известное влияние мутации *insrr* на секрецию бикарбоната, пока не изучено. Именно это делает предложенное исследование особенно актуальным.

#### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В исследовании показано, что инактивация гена *insrr* не приводит к изменениям морфологии почечной ткани. При моделировании алкалоза выявлено утолщение почечной паренхимы. У животных дикого типа в этих условиях диаметр собирательных трубочек заметно возрастал, тогда как у нокаутных мышей такого расширения не происходило. Одновременно число  $\alpha$ - и  $\beta$ -вставочных клеток, а также CD86<sup>+</sup> и CD206<sup>+</sup> макрофагов в почках оставалось сопоставимым у обеих групп как в норме, так и при алкалозе.

Транскриптомный анализ продемонстрировал, что нокаут *insrr* активирует сигнальные каскады, регулирующие клеточный энергетический обмен — в частности, пути митохондриального дыхания, синтеза АТФ и гликолиза. При этом отмечается снижение экспрессии *gapdh* и уменьшение уровня соответствующего белка в почках, печени и головном мозге. Кроме того, утрата этого рецептора - тирозинкиназы - нарушает развитие преимплантационных эмбрионов у мышей, что проявляется в уменьшении числа зигот и бластоцист.

### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Регуляция кислотно-щелочного равновесия — фундаментальный элемент гомеостаза, обеспечивающий поддержание оптимального рН как во внеклеточной жидкости, так и внутри самих клеток. При возникновении ацидоза или алкалоза организм сталкивается с угрозой повреждения тканей, поэтому клетки задействуют компенсаторные механизмы, основанные на работе различных белков, в частности рецепторной тирозинкиназы IRR. Полученные в исследовании данные позволят понять, каким образом IRR участвует в контроле рН и каким образом это связано с энергетическим обменом клеток. С практической точки зрения ключевым результатом стало использование нокаут-модели мышей C57Bl/6 по гену *insrr*, что открывает новые возможности для фундаментальных и доклинических исследований.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные результаты расширили представления о том, как активность тирозинкиназного рецептора IRR влияет на микроструктуру почек и на профиль экспрессии генов при нормальных условиях и в модели алкалоза. Эти данные могут лечь в основу разработки ПЦР-наборов для диагностики нарушений кислотно-щелочного гомеостаза, связанных с пониженной активностью IRR. Материалы диссертационного исследования представлены в виде 5 статей, индексируемых Web of Science и Scopus, и 7 тезисов конференций. Из них – 3 оригинальные статьи по данным диссертационного исследования в журналах Scopus, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК. Апробация результатов исследования была проведена на 4 международных конференциях.

### **Замечания по работе**

1. В разделе Методы, в части, где описывается метод РНК секвенирования, нет информации о методах подготовки библиотек кДНК для секвенирования,

есть только общая фраза о том, что секвенирование проводилось в сторонней организации.

2. В подписях к рисунку 10 (Д и Е), рисункам 18 - 24 отсутствует информация о том, какой тип значений представлен и что представлено в виде разброса данных. Также на подписях к рисункам с представленными статистическими данными нет информации о том, какой конкретно статистический критерий значимости использовался в каждом конкретном случае. На рисунке показаны значимые отличия, но не указано значение  $p$ .

3. В тексте диссертации есть орфографические ошибки и опечатки.

Следует отметить, что указанные замечания носят дискуссионный характер и не относятся к сути работы.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Ганцовой Елены Александровны на тему «Оценка влияния нокаута гена рецепторной тирозинкиназы IRR на гистологическую структуру и транскриптом почки» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи определения влияния функционального состояния рецепторной тирозинкиназы IRR на морфологическую структуру почек и профиль экспрессируемых генов при нормальных физиологических условиях и при экспериментальном алкалозе, имеющей важное значение для дальнейших фундаментальных исследований, а также для моделирования физиологических и патологических состояний на животной модели. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, согласно п. 2.1 раздела II (докторская) п. 2.2 раздела II (кандидатская) Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН (протокол № УС-1 от 22.01.2024 г.), а её автор, Ганцова Елена

Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.22. Клеточная биология и 1.5.3. Молекулярная биология.

Материалы диссертации и отзыв обсужден и одобрен на заседании секции «Биофармакология и биоинженерия» 9 сентября 2025 года (протокол № 2).

Отзыв подготовил:

ведущий научный сотрудник,  
зав. лабораторией исследований  
генома ИТЭБ РАН,  
кандидат биологических наук



Артём Михайлович Ермаков



Подпись: *Ермакова А.М.*

Достоверяю-Зам. зав. ОДОУ

*С. Г. Баканова*