

Заключение диссертационного совета 24.1.082.01

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Института молекулярной и клеточной биологии

Сибирского отделения Российской академии наук (ИМКБ СО РАН)

по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета

от 5 октября 2026 г. № 8

О присуждении Кожевниковой Елене Николаевне, гражданке РФ, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Метаболические и молекулярные механизмы регуляции эпителиальной проницаемости и системных нарушений, обусловленных воспалением кишечника» по специальности 1.5.3. – молекулярная биология принята к защите 29.06.2026 г. (протокол заседания № 5) диссертационным советом 24.1.082.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, пр. академика Лаврентьева, 8/2, действующим на основании приказа Министерства образования и науки РФ №530/нк от 24.06.2025.

Соискатель Кожевникова Елена Николаевна, 20.08.1984 года рождения. В 2006 году окончила Новосибирский государственный университет по специальности «Биология». В 2013 году получила ученую степень PhD в Университете имени Эразма Роттердамского (Нидерланды) по диссертации «Metabolic enzymes in gene control» («Метаболические ферменты в регуляции генов»); указанная степень соответствует ученой степени кандидата наук в Российской Федерации согласно распоряжению Правительства Российской Федерации от 30 января 2023 г. № 186-р. В период подготовки диссертации Кожевникова Е.Н. работала в Федеральном государственном бюджетном

научном учреждении «Федеральном исследовательском центре Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (2012–2015 гг.) и в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук (с 2014 г. по настоящее время). В настоящее время является заведующим лабораторией моделирования патологий человека ИМКБ СО РАН.

Диссертация выполнена в Лаборатории клеточного деления и Лаборатории моделирования патологий человека Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук и в Лаборатории генетики лабораторных животных Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Официальные оппоненты:

Григорьева Эльвира Витальевна, доктор биологических наук, руководитель лаборатории гликобиологии ФГБНУ «Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск

Друцкая Марина Сергеевна, доктор биологических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН Института молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН, г. Москва

Юдкин Дмитрий Владимирович, доктор биологических наук, руководитель лаборатории генотерапии Института регенеративной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского), г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном и.о. директора института, член-корр. РАН, доктором химических наук, профессором Сергиевым Петром Владимировичем и утвержденном проректором-начальником Управления научной политики МГУ им. Ломоносова член-корр. РАН, доктором физико-математических наук Федяниным Андреем Анатольевичем, указала, что диссертационная работа Кожевниковой Елены Николаевны «Метаболические и молекулярные механизмы регуляции эпителиальной проницаемости и системных нарушений, обусловленных воспалением кишечника», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой получен ряд новых результатов, имеющих фундаментальное значение для понимания механизмов хронического воспаления кишечника. По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология. Отзыв рассмотрен и утвержден на семинаре НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова 1 сентября 2026 г., протокол № 9.

Соискатель имеет 37 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 25 статей, опубликованных в рецензируемых научных журналах, входящих в базы данных Web of Science, Scopus и РИНЦ. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Medvedeva S., Achasova K., Boldyreva L., Ogienko A., Kozhevnikova E. The application of explants, crypts, and organoids as models in intestinal barrier research. // *Tissue Barriers*. – 2025. – Vol. 13(3). – P. e2423137. doi: 10.1080/21688370.2024.2423137. (Q1)
2. Achasova K.M., Snytnikova O.A., Chanushkina K.E., Morozova M.V., Tsentalovich Yu.P., Kozhevnikova E.N. Baseline abundance of *Akkermansia muciniphila* and *Bacteroides acidifaciens* in a healthy state predicts inflammation associated tumorigenesis in the AOM/DSS mouse model. // *Scientific Reports*.– 2025.– Vol. 15.– P. 12241. doi: 10.1038/s41598-025-96514-5. (Q1)
3. Morozova M., Andrejeva J., Snytnikova O., Boldyreva L., Tsentalovich Y., Kozhevnikova E. Phospholipid supplementation inhibits male and female odor discrimination in mice. // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*.– 2024. – Vol. 18.– P. e1397284. doi: 10.3389/fnbeh.2024.1397284. (Q1)
4. Попова Ю.В., Бец В.Д., Омелина Е.С., Болдырева Л.В., Кожевникова Е.Н. Адаптация метода получения трансгенных мышей на основе in utero электропорации. // *Молекулярная биология*.– 2024.– Т. 58, № 6.– С. 1041–1051. doi: 10.1134/S0026893324060098. (Q4)
5. Saydakova S., Morozova K., Snytnikova O., Morozova M., Boldyreva L., Kiseleva E., Tsentalovich Y., Kozhevnikova E. The Effect of Dietary Phospholipids on the Ultrastructure and Function of Intestinal Epithelial Cells. // *International Journal of Molecular Sciences*.– 2023.– Vol. 24(2).P. 1788. doi: 10.3390/ijms24021788. (Q1)
6. Morozova M., Borisova M., Snytnikova O., Achasova K., Litvinova E., Tsentalovich Y., Kozhevnikova E. Colitis-associated intestinal microbiota regulates brain glycine and host behavior in mice. // *Scientific Reports*. 2022. – Vol. 12.– P. 16345. doi: 10.1038/s41598-022-19219-z. (Q1)
7. Litvinova E.A., Bets V.D., Feofanova N.A., Gvozdeva O.V., Achasova K.M., Alperina E.L., Kozhevnikova E.N. Dietary Fucose Affects Macrophage Polarization and Reproductive Performance in Mice. // *Nutrients*.– 2021.Vol. 13(3).– P. 855. doi: 10.3390/nu13030855. (Q1)

8. Borisova M.A., Achasova K.M., Morozova K.N., Andreyeva E.N., Litvinova E.A., Ogienko A.A., Morozova M.V., Berkaeva M.B., Kiseleva E., Kozhevnikova E.N. Mucin-2 knockout is a model of intercellular junction defects, mitochondrial damage and ATP depletion in the intestinal epithelium. // Scientific Reports.– 2020.– Vol. 10.– P. 21135. doi: 2910.1038/s41598-020-78141-4. (Q1)
9. Borisova M.A., Snytnikova O.A., Litvinova E.A., Achasova K.M., Babochkina T.I., Pindyurin A.V., Tsentalovich Y.P., Kozhevnikova E.N. Fucose Ameliorates Tryptophan Metabolism and Behavioral Abnormalities in a Mouse Model of Chronic Colitis. // Nutrients. – 2020.– Vol. 12(2).– P. 445. doi: 10.3390/nu12020445. (Q1)
10. Litvinova E.A., Kozhevnikova E.N., Achasova K.M., Kontsevaya G.V., Moshkin M.P. Eradication of *Helicobacter* spp. in Mucin-2 deficient mice. // Laboratory Animals.– 2016.– Vol. 51(3).– P. 243–252. doi: 10.1177/0023677216670687. (Q2)

На автореферат диссертации поступило пять отзывов. Их прислали:

1. Коваль Ольга Александровна, д.б.н., в.н.с. ФГБУН Института химической биологии и фундаментальной медицины им. Д.Г. Кнорре СО РАН, г. Новосибирск. Отзыв без замечаний.
2. Ситдикова Гузель Фаритовна, д.б.н., профессор, зав. кафедрой физиологии человека и животных Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанского (Приволжского) Федерального Университета», г. Казань. Отзыв без замечаний.
3. Кулыгина Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск. Отзыв без замечаний.
4. Черневская Екатерина Александровна, к.б.н., в.н.с. ФГБНУ «Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии», г. Москва, прислала положительный отзыв, но поставила в нем вопросы о репрезентативности ограниченной клинической выборки и перспективах ее расширения, а также о возможных рисках экзогенного введения *Akkermansia*

tuciniphila в составе пробиотических препаратов при воспалительных заболеваниях кишечника.

5. Тихонова Мария Александровна, д.б.н., г.н.с., и.о. зав. лабораторией экспериментальной нейронауки и заместителя директора по экспериментальной нейронауке ФГБНУ «Научно-исследовательского института нейронаук и медицины», г. Новосибирск, в своем положительном отзыве отметила, что в автореферате следовало указать участие «Научно-исследовательского института нейронаук и медицины» и его сотрудников в выполнении поведенческого фенотипирования животных.

Во всех отзывах сделано заключение, что диссертационная работа Кожевниковой Елены Николаевны соответствует установленным требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора наук по специальности 1.5.3. — молекулярная биология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высокой компетентностью и наличием значительного числа публикаций в областях молекулярной биологии, молекулярных механизмов воспаления и иммунитета, патогенеза заболеваний, регенеративной медицины, генотерапии и физико-химической биологии, непосредственно связанных с темой диссертации.

Доктор биологических наук Григорьева Эльвира Витальевна является специалистом в области молекулярных механизмов патологических процессов, молекулярной онкологии, взаимодействия клеток с компонентами внеклеточного матрикса и молекулярных механизмов формирования опухолевого микроокружения.

Доктор биологических наук, профессор РАН Друцкая Марина Сергеевна — признанный специалист в области молекулярной иммунологии, молекулярных механизмов воспаления, цитокиновой регуляции, иммунометаболизма и взаимодействия иммунной системы с кишечной микробиотой.

Доктор биологических наук Юдкин Дмитрий Владимирович является специалистом в области молекулярной биологии, молекулярно-генетических механизмов заболеваний человека, регуляции экспрессии генов, структурно-функциональной организации хроматина и разработки генотерапевтических подходов.

Ведущая организация — МГУ имени М.В. Ломоносова (Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского) широко известна своими фундаментальными достижениями в области молекулярной и клеточной биологии, биохимии, молекулярной иммунологии, биоинформатики и молекулярной медицины и обладает необходимым кадровым и исследовательским потенциалом для всесторонней оценки результатов работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана концепция, согласно которой дестабилизация актинового цитоскелета эпителиоцитов является общим, этиологически независимым звеном хронического воспаления кишечника, связывающим метаболические нарушения с дисфункцией межклеточных контактов и повышением эпителиальной проницаемости на мышах;

предложены интегративный подход к выявлению универсальных молекулярных механизмов повреждения кишечного эпителия, а также потенциальные молекулярные и микробиомные маркеры барьерной дисфункции и ассоциированных нарушений: компоненты метаболизма церамидов, *Akkermansia muciniphila* и *Bacteroides acidifaciens*;

доказана ассоциация нарушения полимеризации актина в делокализации белков плотных и адгезивных контактов и повышении проницаемости эпителия;

установлены ослабление взаимодействия клаудина-3 с актин-связывающими белками при колите и связь накопления церамидов со снижением F-актина; показано частичное восстановление барьерной

функции при ингибировании синтеза церамидов, а также ассоциации исходной микробиоты с восприимчивостью к воспалительному канцерогенезу и микробиота-зависимого метаболизма аминокислот — с изменениями социального и тревожноподобного поведения;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения о снижении количества F-актина как общей характеристике эпителия при хроническом воспалении кишечника; о нарушении связи межклеточных контактов с цитоскелетом как молекулярном механизме барьерной дисфункции; о вовлечении сфинголипидного обмена, микробиоты и метаболизма аминокислот в локальные и системные проявления воспаления кишечника;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс моделей хронического колита различной этиологии, органоидов и биопсийного материала в сочетании с микроскопией, оценкой проницаемости, иммуноблоттингом, коиммунопреципитацией и масс-спектрометрией, транскриптомным, метаболомным и микробиомным анализами, поведенческим фенотипированием, WGCNA и байесовскими сетями;

изучены связи между метаболизмом триптофана и глицина и поведением на двух моделях хронического воспаления кишечника на мышах;

проведена модернизация подходов к анализу генных сетей путем интеграции WGCNA и байесовского моделирования с межвидовой валидацией, позволившая выделить ген PREX1 как возможный регулятор перестройки актинового цитоскелета.

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

разработан и апробирован комплексный исследовательский подход к оценке кишечного барьера, сочетающий молекулярные, омиксные морфологические и функциональные методы на моделях *in vivo*, в органоидах и биопсийном материале;

определены перспективы использования регуляторов динамики актина, отдельных церамидов и ферментов их синтеза, а также бактериальных таксонов как потенциальных биомаркеров барьерной дисфункции, течения воспалительных заболеваний кишечника и риска сопутствующих нарушений; **представлены** предложения по учету микробиоты как фактора индивидуального риска колоректального рака в лонгитюдных исследованиях.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ обоснованность выводов основана на согласованности результатов, полученных на трех моделях хронического колита различной этиологии, модели воспалительно-ассоциированного колоректального рака, органоидов и биопсийного материала, а также на использовании адекватных контролей и взаимодополняющих методов; использованы современные методы сбора и обработки данных, включая транскриптомное секвенирование, 16S рРНК-профилирование, ЯМР- и масс-спектрометрический метаболомный анализ, протеомику, конфокальную и электронную микроскопию, параметрическую и непараметрическую статистику с поправками на множественные сравнения; исследования одобрены соответствующими этическими комиссиями.

Личный вклад соискателя состоит в:

решающей роли в выборе направления, постановке задач и разработке дизайна экспериментов; участии в проведении экспериментов, подготовке материала, контроле качества образцов, биоинформатическом и статистическом анализе, интерпретации и обобщении данных, формулировании выводов, апробации результатов и подготовке публикаций. Метаболомный и транскриптомный анализы выполнялись на базе центров коллективного пользования и коммерческих организаций; соискатель участвовала в подготовке образцов, обработке и анализе первичных данных и интерпретации результатов.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют специальности 1.5.3. – молекулярная биология.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Во время заседания соискатель Кожевникова Е.Н. согласилась со всеми замечаниями по оформлению диссертации и дала исчерпывающие ответы на уточняющие и дискуссионные вопросы.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация соответствует критериям Положения о присуждении ученых степеней (Утверждено постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, в текущей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям.

На заседании 5 октября 2026 года диссертационный совет принял решение присудить Кожевниковой Елене Николаевне ученую степень доктора биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология за установление молекулярных и метаболических механизмов развития воспалительных заболеваний кишечника.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 11 человек, из них 10 докторов наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология, участвовавших в заседании, из 12 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 11, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета

академик РАН, д.б.н.



Жимулев И.Ф.

Ученый секретарь диссертационного совета

к.б.н.

Антоненко О.В.

5 октября 2026 г.