

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.158.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ИНСТИТУТ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 21.04.2022 № 94

О присуждении Танянскому Дмитрию Андреевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Механизмы влияния адипонектина на атерогенез» по специальности 1.5.4. – Биохимия принята к защите 14 января 2022 г. (протокол заседания № 84) диссертационным советом 24.1.158.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования по адресу: 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12 (Утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации № 105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Танянский Дмитрий Андреевич, «11» июня 1981 года рождения,

В 2005 году окончил медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета, выдавшего диплом о высшем образовании ВСВ № 1219295.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Адипонектин в генезе атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме» защитил в 2009 году

в диссертационном совете, созданном на базе Научно-исследовательского института экспериментальной медицины Российской академии медицинских наук, диплом КДН № 089413,

работает заведующим отделом биохимии в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в отделе биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Денисенко Александр Дорофеевич, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», отдел биохимии, заведующий лабораторией регуляции липидного обмена.

Официальные оппоненты:

Метельская Виктория Алексеевна, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, заведующий;

Орехов Александр Николаевич, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», лаборатория ангиопатологии, заведующий;

Сердюков Дмитрий Юрьевич, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», кафедра госпитальной терапии, старший преподаватель, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, в своем положительном отзыве, подписанном Полонской Яной Владимировной, доктором биологических наук, старшим научным сотрудником лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, утвержденном доктором медицинских наук, член-корр. РАН Рагино Юлией Игоревной, руководителем учреждения, указала, что в диссертационной работе сформулированы теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение и решены научные задачи, имеющие высокое теоретическое и практическое значение для развития медицинских и биологических наук, в частности, раскрыты механизмы влияния адипонектина на формирование дислипотеинемии, установлены новые механизмы воздействия адипонектина на функцию эндотелиальных клеток и макрофагов при атерогенезе, разработана научная концепция о путях участия адипонектина в атерогенезе.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывался высоким уровнем их профессиональной компетенции, наличием публикаций в соответствующей сфере исследований и широкой известностью своими достижениями в данной области науки, а именно в

области изучения патогенеза атеросклероза и нарушений обмена липопротеинов.

Соискатель имеет 66 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 40 работ, из них в рецензируемых журналах 17 работ, 8 из которых входят в базы данных Scopus и Web of Science.

В работах отражены основные результаты, полученные соискателем в ходе подготовки диссертации.

В диссертации и автореферате отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Tanyanskiy, D.A. Association of adipokines with metabolic disorders in patients with schizophrenia: Results of comparative study with mental healthy cohort / D.A. Tanyanskiy, I.A. Martynikhin, O.P. Rotar [et al] // Diab. Met. Syndr. Clin. Res. Rev. – 2015. – V. 9, № 3. – P. 163-167. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 5 страниц. Вклад соискателя: планирование исследования, определение содержания в адипокинов в образцах пациентов, охарактеризованы взаимосвязи концентраций в крови адипонектина и лептина с показателями обмена углеводов, липидов и липопротеинов у пациентов с шизофренией и подобранных к ним лиц контрольной группы без психических нарушений, обработка результатов, подготовка публикации.

2. Tanyanskiy, D.A. Immunohistochemical analysis of adiponectin in atherosclerotic lesions of human aorta / D.A. Tanyanskiy, P.V. Pigarevskii, S.V. Maltseva, A.D. Denisenko // ARYA Atheroscler. – 2019. – V. 15, № 4. – P. 179-184. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 6 страниц. Вклад соискателя: разработка концепции исследования, планирование исследования, организация работы, определение экспрессии генов в изучаемых образцах, установлена локализация адипонектина в атеросклеротических поражениях аорты, показано отсутствие синтеза

адипонектина в клетках сосудистой стенки, обработка результатов, подготовка публикации.

3. Танянский, Д.А. Механизмы влияния адипонектина на продукцию аполипопротеинов А-1 и В гепатоцитами человека / Д.А. Танянский, Э.Б. Диге, Г.Н. Олейникова [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2021. – Т. 21, № 1. – С. 39-45. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 7 страниц. Вклад соискателя: разработка концепции исследования, планирование исследования, постановка экспериментов, определение экспрессии изучаемых генов в гепатоцитах, продукции клетками аполипопротеинов, синтеза в клетках триглицеридов, выяснены сигнальные механизмы влияния адипонектина на продукцию аполипопротеинов А-1 и В клетками линии HepG2, обработка результатов, подготовка публикации.

4. Танянский, Д.А. Влияние адипонектина на продукцию аполипопротеинов А-1 и Е макрофагами человека / Д.А. Танянский, А.С. Трулев, Е.В. Агеева [и др.] // Молекулярная биология. – 2021. – Т. 55, № 4. – С. 697-704. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 8 страниц. Вклад соискателя: разработка концепции исследования, планирование исследования, постановка экспериментов, определение экспрессии изучаемых генов в макрофагах и продукции ими аполипопротеинов, показано модулирующее влияние адипонектина на синтез аполипопротеина А-1 в макрофагах человека, обработка результатов, подготовка публикации.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Шпакова Александра Олеговича – доктора биологических наук, заместителя директора по науке, заведующего лабораторией молекулярной эндокринологии и нейрехимии, руководителя отдела молекулярной фармакологии и медицины Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук». Отзыв положительный, замечаний не имеет. В отзыве отмечается, что результаты проведенного

автором фундаментального исследования существенно расширяют представления о механизмах влияния адипонектина на обмен липопротеинов и атерогенез, раскрывают ранее неизвестные механизмы и мишени такого влияния и могут стать основой для дальнейших инновационных разработок в области терапии атеросклероза и ассоциированных с ним социально-значимых заболеваний;

2. Кутихина Антона Геннадьевича – кандидата медицинских наук, заведующего лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Отзыв положительный, замечаний не имеет. В отзыве отмечается, что представленное диссертационное исследование отличается высокой степенью проработки научной концепции, выдающейся научной новизной, грамотно разработанным и полноценно воплощенным в жизнь дизайном исследования;

3. Пуговкина Андрея Петровича – доктора биологических наук, профессора кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ. Отзыв положительный, замечаний не имеет. В отзыве отмечается, что автором использовался разнообразный арсенал современных методов с применением адекватной статистической обработки, в связи с чем достоверность результатов не вызывает сомнений, а выводы полностью вытекают из поставленных задач и полученных результатов исследования;

4. Афанасьевой Ольги Ильиничны – доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной Кардиологии им. академика В.Н. Смирнова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава РФ. Отзыв положительный и имеет одно замечание:

«остается не вполне понятным и нуждается в дополнительном пояснении факт повышения экспрессии гена *APOA1* на уровне РНК и уменьшения белка апоА-1 на мембране клеток». В отзыве также отмечается, что выполненное исследование раскрывает новые грани патогенеза атеросклероза при метаболическом синдроме, что имеет высокую как теоретическую, так и практическую значимость.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция об участии адипонектина в патогенезе атеросклероза, в рамках которой установлены новые пути влияния данного адипокина на обмен липопротеинов и на участие макрофагов и эндотелиальных клеток в атерогенных процессах;

предложена оригинальная научная гипотеза о наличии у адипонектина как антиатерогенных, так и проатерогенных свойств, в частности, уменьшение адипонектином воспалительной реакции эндотелия может приводить к замедлению проникновения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) через эндотелий из плазмы в интиму, но при этом – к уменьшению количества макрофагов в интиме, обеспечивающих удаление эфиров холестерина из бляшки;

доказано участие ряда сигнальных путей, зависящих от адипонектиновых рецепторов 1 и 2 типов, в регуляции адипонектином продукции аполипипропротеинов гепатоцитами и макрофагами;

введено концептуальное представление об аккумуляции адипонектина в участках атеросклеротических поражений вследствие усиления его транспорта из плазмы под воздействием фактора некроза опухолей-альфа (ФНО α).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения об адипонектине, как о регуляторе обмена липопротеинов в гепатоцитах и некоторых функций макрофагов и

эндотелиальных клеток, что существенно расширяет представления об участии данного адипокина в атерогенезе;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных, адекватных поставленным задачам методов биохимии, иммунохимии, молекулярной и клеточной биологии, включающих иммуногистохимию, иммуноферментный анализ, Вестерн-блот, иммуноцитофлуориметрию, проточную цитофлуориметрию, полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией в реальном времени, культивирование первичных клеток и клеток опухолевых линий, технологию трансфекции клеток плазмидами и малыми интерферирующими РНК;

изложены факты, свидетельствующие об аккумуляции адипонектина в атеросклеротических поражениях вследствие его транспорта из плазмы и об участии данного адипокина в модуляции воспалительных реакций эндотелиальных клеток и макрофагов в ответ на местные воздействия (ФНО α , окисленные ЛПНП);

раскрыты сигнальные цепочки, включающие рецепторы адипонектина AdipoR1 и AdipoR2, киназы LKB1 и AMPK и ядерные рецепторы PPAR α и LXRs, лежащие в основе влияния адипонектина на экспрессию гена апоА-1 в гепатоцитах;

изучены взаимосвязи концентрации адипонектина в сыворотке крови с показателями обмена углеводов, липидов и липопротеинов у пациентов с высоким риском развития метаболического синдрома (у больных шизофренией), установлено, что концентрации в сыворотке крови адипонектина и лептина являются ведущими факторами, определяющими уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и ЛПНП в крови у этих лиц.

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

разработан и внедрен в экспериментальное исследование метод анализа трансэндотелиального транспорта ЛПНП через монослой клеток EA.Hy926; определены перспективы практического использования адипонектина и его сигнальных путей в качестве мишеней для коррекции дислипидемии и процессов атерогенеза; создана схема участия адипонектина в атерогенезе, в которой представлены пути его антиатерогенных и проатерогенных воздействий; представлены предложения по дальнейшему изучению роли адипонектина в атерогенезе.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что: результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием общепризнанных и современных методов исследования на достаточном объеме фактического материала с применением широкого арсенала методов математической статистики; теория о плазменном происхождении адипонектина в сосудистой стенке построена на проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными результатами экспериментальных исследований по теме диссертации; идея о влиянии адипонектина на процессы атерогенеза базируется на обобщении собственных экспериментальных данных и находится в соответствии с результатами, полученными другими специалистами в данной области; установлено качественное совпадение авторских результатов с данными независимых исследований, в тех случаях, когда такое сравнение является обоснованным; использованы современные методики сбора и анализа исходной информации с обоснованием подбора объектов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационной работы: выработка концепции и планирование работы, поиск и анализ литературных источников по

соответствующей тематике, разработка оптимальных методических подходов, проведение исследований, статистическая обработка полученных результатов, их анализ и апробация на конференциях, подготовка публикаций, текста диссертации и оформление рукописи.

На заседании 21 апреля 2022 года диссертационный совет принял решение:

за разработку теоретических положений о механизмах воздействия адипонектина на функцию эндотелиальных клеток и макрофагов при атерогенезе, а также о сигнальных и биохимических путях влияния адипонектина на формирование нарушений обмена липопротеинов, что можно квалифицировать как крупное научное достижение в области биологии и медицины, присудить Таянскому Дмитрию Андреевичу ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 13 докторов по специальности 1.5.4. – Биохимия (6 – докторов медицинских наук и 7 – докторов биологических наук), участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

«за» –23, «против» –нет, «недействительных бюллетеней» – 1

✓ Председатель

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Васильев Вадим Борисович

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор биологических наук

Хныченко Людмила Константиновна

21.04.2022 г.

