

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.127.01 НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ  
ИНСТИТУТА ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ И БИОХИМИИ им. И.М. СЕЧЕНОВА  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ  
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение Диссертационного совета Д 002.127.01 от 11 февраля 2020 года  
№110

О присуждении Гришачевой Татьяне Георгиевне, гражданство РФ,  
ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТОВ  
ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ НА СОСУДЫ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО  
РУСЛА» по специальности 03.03.01 «Физиология» принята к защите 05  
декабря 2019 года, протокол № 106, Диссертационным советом Д002.127.01  
на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова  
Российской академии наук, 194223, Санкт-Петербург, проспект Тореза, дом  
44. Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования  
и науки РФ от 11.04.2012 №105/нк.

Соискатель Гришачева Татьяна Георгиевна, 1982 года рождения, в 2005 г.  
окончила Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования «Национальный исследовательский  
университет ИТМО» на кафедре «Квантовой электроники и биомедицинской  
оптики» по специальности «Лазерная техника и лазерные технологии». С  
2005 года и по настоящее время работает в должности младшего научного  
сотрудника Центра лазерной медицины Первого Санкт-Петербургского  
государственного медицинского университета имени академика И. П.  
Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2016 по 2019 была прикреплена для подготовки диссертации на  
соискание ученой степени кандидата наук в Федеральном государственном

бюджетном учреждении науки Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН) по специальности 03.03.01 «Физиология» (направление «Биологические науки») в лаборатории сравнительной физиологии дыхания.

Справка о прикреплении и о сданных кандидатских экзаменах выдана в 2019 году ИЭФБ РАН. Диссертация выполнена в лаборатории сравнительной физиологии дыхания ИЭФБ РАН.

Научный руководитель: **Кривченко Александр Иванович**, член-корр. РАН, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией сравнительной физиологии дыхания ИЭФБ РАН.

Официальные оппоненты:

1) **Дворецкий Джан Петрович**, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук;

2) **Муравьев Алексей Васильевич**, доктор биологических наук, профессор кафедры медико-биологических основ спорта Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук (ЦТП ФХФ РАН), Москва, в своем положительном отзыве, подписанном и утвержденном ВРИО директора ФГБУН «Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, доктором физико-математических наук, профессором РАН, член-корр. РАН, Пантелеевым Михаилом Александровичем, указала, что полученные Гришачевой Татьяной Георгиевной экспериментальные данные имеют большое теоретическое значение и практическую ценность.

«Весьма интересными представляются данные, полученные в экспериментах по влиянию исследуемых фотосенсибилизаторов на функциональную активность тромбоцитов. В условиях *in vitro*, под влиянием исследуемых фотосенсибилизаторов интенсивность АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и скорость агрегации дозо-зависимо уменьшались. Было отмечено и уменьшение скорости дезагрегации, этот эффект ранее не был описан. Фотоактивация фотосенсибилизаторов усиливает их ингибирующее действие, а стимулирующее влияние самого облучения на агрегацию при этом не отмечено».

Автор показала, что «внутривенное введение исследуемых фотосенсибилизаторов оказывало влияние на функциональную активность тромбоцитов, но в значительно меньшей степени, чем в опытах *in vitro*. Копропорфирин и бенгальский розовый снижали агрегационную активность тромбоцитов, а радахлорин увеличивал интенсивность агрегации тромбоцитов и снижал скорости дезагрегации. Фотодинамическая модификация крови в опытах с бенгальским розовым приводит к повышению агрегационной активности тромбоцитов. Фотодинамическое действие в опытах с радахлорином проявляется в ингибировании процессов стимуляции самого фотосенсибилизатора и просто облучения».

Ведущее учреждение заключило, что диссертационная работа Гришачевой Татьяны Георгиевны, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 «Физиология», является законченной научной квалификационной работой и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 года № 842 с изменениями, утвержденными постановлением Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Соискателем опубликовано 17 печатных работ по теме диссертации, в том числе 7 статей - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для размещения материалов кандидатских диссертаций, и 15 тезисов докладов - в материалах всероссийских и международных конференций.

**Статьи по теме диссертации в изданиях, рекомендованных ВАК:**

1. Петрищев Н.Н., Галкин М.А., **Гришачева Т.Г.**, Дементьева И.Н., Чефу С.Г. Влияние препарата на основе хлорина еб на агрегационную активность тромбоцитов // Biomedical Photonics. — 2019. Т. 8(3). С. 4–10.
2. **Гришачева Т.Г.** Влияние фотоактивированного копропорфирина на микроциркуляцию // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2018. Т. 17. № 4. С. 75–80.
3. **Гришачева Т.Г.**, Белик А.Г., Цыганенко В.Н., Струй А.В., Михайлова И.А., Петрищев Н.Н. Фотореактивность сосудов микроциркуляторного русла // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2018. Т. 104. №2. С. 174–183.
4. **Гришачева Т.Г.**, Дементьева И.Н., Чефу С.Г., Петрищев Н.Н. Влияние фотосенсибилизатора радахлорина и фотодинамического воздействия на индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов // Лазерная медицина. — 2017. Т. 21. № 4. С. 42–46.
5. **Гришачёва Т.Г.**, Михайлова И.А., Струй А.В., Чефу С.Г., Петрищев Н.Н. Влияние фотоактивированного бенгальского розового на микроциркуляцию // Biomedical Photonics. — 2017. Т. 6, № 3. С. 11–15.
6. Петрищев Н.Н., Гришачёва Т.Г., Михайлова И.А., Чефу С.Г., Кувардин Е.С. О возможном влиянии температурных эффектов на светочувствительность микрососудов в присутствии фотосенсибилизаторов // Лазерная медицина. — 2015. Т.19. №1. С. 29–32.
7. **Гришачёва Т.Г.**, Михайлова И.А., Панченко А.В. Влияние фотодинамического действия на адренореактивность сосудов

микроциркуляторного русла. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2014. Том 13. 3(51). с. 86–90.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1) от **Филоненко Елены Вячеславовны**, д.м.н., профессора, руководителя центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

2) от **Воропаевой Елены Александровны**, д.б.н., руководителя отдела медицинской биотехнологии Федерального бюджетного учреждения науки «Московского научно-исследовательского института им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;

3) от **Мамон Людмилы Андреевны**, д.б.н., профессора кафедры генетики и биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургского государственного университета»;

4) от **Байгозиной Евгении Александровны**, д.м.н., научного руководителя пульмонологического отделения, профессора кафедры госпитальной терапии, эндокринологии Омского государственного медицинского университета.

5) от **Зорина Владимира Петровича**, к.б.н., заведующего НИЛ биофизики и биотехнологии Белорусского государственного университета.

Все отзывы на автореферат диссертации положительные. В отзыве Зорина В.П. присутствует замечание к работе:

«Замечание касается выбора фотосенсибилизаторов для сравнительного анализа. Поскольку отобранные соединения имеют экстремально различные фотофизические и физико-химические характеристики. С одной стороны это, конечно, хорошо для сравнительного анализа отличий в результативности

фотосенсибилизации ткани (крови), с другой – применение столь различающихся по своим характеристикам соединений может затруднить установление взаимосвязей структура-функция в отношении васкулярного механизма действия ФДТ. Возможно, этот аспект более детально обсуждается в самой диссертации».

Во всех отзывах на автореферат сделано заключение о том, что диссертационная работа Гришачевой Татьяны Георгиевны отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам диссертант заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывался тем, что Дворецкий Джан Петрович является компетентным ученым в области физиологии, специалистом по физиологии кровообращения и дыхания, в особенности реактивности сосудов на нервные, гуморальные и физические стимулы. Областью его научных интересов является влияния лазерного излучения на микроциркуляцию.

Муравьев Алексей Васильевич является компетентным ученым в области физиологии, в сферу научных интересов которого входит физиология кровообращения в норме и при патологии, а также проблемы микроциркуляции и реологии крови. Под его руководством проводятся исследования микрореологии клеток крови с анализом молекулярных сигнальных путей, связанных с регуляцией этих клеточных функций.

Назначенные оппоненты имеют многочисленные публикации в ведущих российских и зарубежных изданиях.

Ведущее учреждение – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук широко известно своими достижениями в исследовании функциональной активности тромбоцитов при различных заболеваниях, а также исследовании механизмов внутриклеточной сигнализации в тромбоцитах.

**Диссертационный совет отмечает, что в результате исследований, выполненных соискателем Гришачевой Татьяны Георгиевны, впервые изучены особенности сосудистых эффектов в процессе фотодинамического воздействия с использованием различных фотосенсибилизаторов (бенгальский розовый, радахлорин и копропорфирин). Автором зарегистрированы изменения показателей микроциркуляции разных объектов: брыжейки тонкой кишки и кожи экспериментальных животных. Наиболее выраженный сосудистый эффект обнаружен при фотоактивации радахлорина.**

Автором были получены и проанализированы данные об изменении кровотока и реактивности сосудов кожи, которая проявляется снижением кровотока на фоне локальной гипертермии при фотодинамическом воздействии с использованием различных фотосенсибилизаторов. Впервые было показано влияние фотосенсибилизаторов в условиях *in vitro* на процессы дезагрегации, что может иметь значение в механизме тромбообразования в процессе фотодинамического воздействия.

Т.Г. Гришачевой получены новые данные о фотодинамической модификации крови, в результате которой происходит изменение функциональной активности тромбоцитов, степень выраженности которых зависит от природы используемого фотосенсибилизатора и проявляется в изменении параметров агрегации и дезагрегации. Так в опытах с бенгальским розовым фотодинамическая модификация крови приводит к повышению агрегационной активности тромбоцитов по сравнению с действием неактивированного фотосенсибилизатора или только лазерного облучения. В отличие от этого, в опытах с радахлорином фотодинамическая модификация крови снижает стимулирующее действие как фотосенсибилизатора, так и лазерного облучения.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что результаты данного исследования расширяют представления о сосудистом механизме действия фотодинамической терапии на уровне**

микроциркуляции. Разработанный способ регистрации скорости кровотока позволяет проводить исследования микроциркуляции в процессе фотодинамического воздействия, что может быть использовано для оптимизации протокола фотодинамической терапии при использовании фотосенсибилизаторов для лечения различных заболеваний. Исследование агрегационной активности тромбоцитов при фотодинамическом воздействии позволило автору провести не только теоретический анализ и создать соответствующую научную информацию, но и предложить модель оценки действия фотосенсибилизаторов, как уже имеющихся в арсенале клинической медицины, так и вновь разрабатываемых.

**Практическая значимость проведенной работы состоит в том,** что в результате проведенного исследования выявлено, что наиболее выраженное влияние на микроциркуляцию оказывает фотоактивированный радахлорин. Копропорфирин и бенгальский розовый при тех же режимах фотоактивации не приводили к необратимым изменениям микроциркуляции, что необходимо учитывать при проведении фотодинамической терапии. Различия эффектов изученных фотосенсибилизаторов в отношении микроциркуляции важны в практическом применении для коррекции протоколов фотодинамической терапии при использовании фотосенсибилизаторов для лечения различных заболеваний.

Результаты диссертационной работы могут быть использованы также в лекциях и семинарах как у студентов медицинских и биологических специальностей, так и на курсах повышения квалификации врачей.

**Оценка достоверности результатов исследования показала,** что результаты, представленные в диссертации, получены с использованием достаточного количества экспериментального материала и с применением адекватных подходов статистической обработки данных. Автором использованы современные методы исследования микроциркуляции:



биомикроскопия, лазерная и ультразвуковая доплерография, термометрия.

Полученные результаты не противоречат данным, опубликованным в независимых источниках по исследуемой тематике.

**Личный вклад** Гришачевой Т.Г. состоит в том, что все экспериментальные данные, приведенные в диссертационной работе, получены лично автором или при его непосредственном участии. Автор проводил статистическую обработку полученных данных, осуществлял их анализ и обобщение, подготавливал публикации по материалам работы.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация Гришачевой Татьяны Георгиевны представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, изложенным в Постановлении Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «Положение о присуждении ученых степеней» (с изменениями в редакции постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология.

На заседании 11 февраля 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Гришачевой Татьяне Георгиевне ученой степень кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология. В заседании диссертационного совета и тайном голосовании приняло участие 20 членов совета (из них 14 докторов биологических наук по специальности 03.03.01 — «физиология») из 22, входящих в его состав. Результаты голосования: за присуждение ученой степени - 19, против присуждения ученой степени - 1, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета  
академик

Н.П. Веселкин

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор биологических наук

Р.Г. Парнова

11 февраля 2020 г.

