

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Денисенко Оксаны Дмитриевны «Структурно - функциональные свойства эритроцитов у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология

Актуальность и научная новизна темы, представленной в автореферате Денисенко О.Д., не вызывает сомнений, поскольку работа посвящена изучению общих закономерностей и особенностей изменений морфофункциональных характеристик эритроцитов новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию. Известно, что при гипоксии происходит активация симпатoadреналовой системы, увеличение синтеза катехоламинов, что влечет за собой нарушение функциональной активности эритроцитов, а также структуры их мембраны, изменение морфологического состава и появление молодых форм эритроцитов в кровяном русле.

Данные, представленные в работе О.Д. Денисенко, отражают влияние внутриутробной перинатальной гипоксии на изменение морфофункционального состояния эритроцитов крови, полученных у новорожденных. Соискатель привел убедительные данные о влиянии степени компенсации ацидоза, определяемой по показателям кислотно-основного состава крови (рН, ВЕ, рО<sub>2</sub>, рСО<sub>2</sub>), на значения β-адренореактивности эритроцитов в артериальной и венозной крови сосудов пуповины. Обнаруженные О.Д. Денисенко изменения, в виде нестабильности поверхности мембран эритроцитов (высот и пространственных периодов), на протяжении раннего неонатального периода у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, указывают на активность процессов на мембране эритроцитов. Следует отметить, что работа Денисенко О.Д. обладает несомненной теоретической и практической значимостью: выявленная динамика изменений параметров поверхности эритроцитов (мембранный фликеринг и спектриновый матрикс) у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, может быть использована для оценки процессов восстановления эритроцитов в раннем неонатальном периоде.

Диссертационное исследование Денисенко О.Д. выполнено с использованием современных методов (биохимические методы исследования, методы световой и атомно-силовой микроскопии) и

применением высокотехнологичного оборудования, а также адекватных критериев статистической обработки результатов, что не даёт оснований сомневаться в достоверности полученных результатов. Полученные Денисенко О.Д. результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс образовательно-научного кластера «Институт медицины и наук о жизни (ОНК МЕДБИО)» БФУ им. И. Канта г. Калининград.

В целом, работа О.Д. Денисенко заслуживает высокой оценки.

Основываясь на представленном тексте автореферата диссертационной работы О.Д. Денисенко на тему: «Структурно-функциональные свойства эритроцитов у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию» считаю, что представленная работа по актуальности, методическому уровню, объему проведенных исследований, научной новизне и теоретической/практической значимости результатов соответствует всем требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата наук, п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», а ее автор Денисенко О.Д. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология

Научный руководитель  
ФГУП «Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов»  
ФМБА России  
доктор медицинских наук, профессор  
член-корреспондент РАН



А.С. Симбирцев

19.01.2024

На обработку персональных данных согласен

Данные об авторе отзыва: Симбирцев Андрей Семенович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых препаратов» Федерального медико-биологического агентства, 197110 Россия, Санкт-Петербург, Пудожская ул., д. 7, тел.: 8(812)2351225, e-mail: a.s.simbirtsev@hpb.spb.ru

*Подпись руки Симбирцева А.С.*  
*подтверждено.*

Начальник отдела кадров  
и делопроизводства

С.В. ГАЗУКИНА



19.01.2024

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Денисенко Оксаны Дмитриевны «Структурно - функциональные свойства эритроцитов у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология

Согласно данным литературы, перинатальная гипоксия новорожденного широко распространена во всем мире и представляет важную проблему. Перинатальная гипоксия запускает гипоксические повреждения и активирует симпатoadреналовую систему. Симпатoadреналовая система является важнейшим компонентом нейрогуморальной регуляции функций организма в норме и при развитии патологии, в том числе у новорожденных. Она реализует свои эффекты через действие гормонов, которые, связываясь с адренорецепторами клеточных мембран, вызывают в них функциональные изменения. Известно, что адренореактивность – это системные реакции организма, в ответ на изменения активности симпатoadреналовой системы. Достаточно большая локализация адренорецепторов на эритроцитах позволяет им быть перспективным объектом для изучения адренореактивности организма. Уровень показателей  $\beta$ -адренореактивности эритроцитов характеризует развитие стрессовой ситуации в процессе адаптации организма к новым экстремальным условиям среды, в том числе, при родах, осложненных перинатальной гипоксией. Однако современные данные научных исследований не дают четкого понятия о влиянии перенесенной перинатальной гипоксии на показатели  $\beta$ -адренореактивности эритроцитов крови и изменение их морфологических характеристик у новорожденных. Вышесказанное обуславливает актуальность проведенного О.Д. Денисенко исследования, которое направлено на оценку морфофункциональных изменений эритроцитов крови новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию.

В диссертационной работе О.Д. Денисенко показано, что нарушения метаболических процессов сопровождались активацией симпатoadреналовой системы в разной степени выраженности. Выявленные корреляционные связи свидетельствуют о взаимосвязи показателей кислотно-основного состояния крови со значениями  $\beta$ -адренореактивности эритроцитов, определяемой в сосудах пуповины новорожденных, и их взаимном влиянии друг на друга. Полученные данные подтверждают зависимость адренореактивности организма от степени компенсации ацидоза, выявленной при рождении. Автором выявлены деструктивные изменения на клеточном уровне (пойкилоцитоз, анизоцитоз и нестабильность мембран эритроцитов), которые сохраняются в течение раннего неонатального периода, на фоне нормализации показателей кислотно-основного состояния крови.

Диссертационное исследование выполнено с использованием современных научных методов и адекватных критериев для статистической обработки результатов, что не даёт оснований сомневаться в достоверности полученных

результатов. Материалы диссертации обсуждены на конференциях и симпозиумах; в достаточной степени представлены широкому кругу исследователей в 16 публикациях, 4 из которых – статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ. Полученные О.Д. Денисенко данные фундаментального характера внедрены в учебный процесс образовательного научного кластера «Институт медицины и наук о жизни (ОНК МЕДБИО)» БФУ им. И. Канта г. Калининград.

В целом, работа Денисенко О.Д. заслуживает высокой оценки.


Диссертация Денисенко О.Д. на тему «Структурно-функциональные свойства эритроцитов у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача, имеющая важное научно-практическое значение в области клеточной биологии. Диссертация соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Денисенко О.Д. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология.

научный сотрудник  
лаборатории иммунопатофизиологии  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Института иммунологии и физиологии  
Уральского отделения Российской академии наук,  
к.м.н.

 М.А. Добрынина

19.01.2023г.

На обработку персональных данных согласен

 М.А. Добрынина

Данные об авторе отзыва:

Добрынина Мария Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106, тел. 89193077598, E-mail: [mzurochka@mail.ru](mailto:mzurochka@mail.ru)

Подпись Добрыниной М.А. заверяю  
главный специалист по кадрам  
ИИФ УРО РАН



Ю.А. Нахматулина

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Денисенко Оксаны Дмитриевны «Структурно - функциональные свойства эритроцитов у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология

Дистресс плода и асфиксия новорожденного широко распространены и представляют важную медицинскую и социальную проблему. Перинатальная гипоксия приводит к активации оксидативных процессов в организме плода и является пусковым механизмом гипоксических повреждений у новорожденных в неонатальном периоде. Негативное влияние оксидативного стресса и ацидоза отражается на всех клетках организма, в том числе и на эритроцитах, которые достаточно чувствительны к нарушениям гомеостаза. Таким образом, исследование Денисенко О.Д. по изучению структурно-функциональных свойств эритроцитов у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, является актуальным и перспективным в контексте понимания различных характеристик эритроцитов в норме и при патологии.

Научная новизна работы Денисенко О.Д. определяется получением актуальных данных, касающихся понимания закономерностей морфофункциональных нарушений эритроцитов крови у новорожденных с признаками гипоксии в раннем неонатальном периоде. Денисенко О.Д. впервые показано, что в артериальной и венозной крови новорожденных высокие уровни  $\beta$ -адренореактивности эритроцитов зависят от степени компенсации ацидоза, выявленного при рождении. Установлено, что данные изменения сопровождаются увеличенным содержанием числа юных форм эритроцитов в артериальной крови, полученной из вены пуповины, и напрямую зависят от величины рН, позитивно коррелируя с данными  $\beta$ -адренореактивности эритроцитов. В результате исследования соискателем установлено, что в крови новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, отмечается снижение нормальных форм эритроцитов (анизоцитоз, пойкилоцитоз) и регистрируются значимые изменения поверхности мембран эритроцитов. Выявленные изменения морфофункциональных характеристик эритроцитов у данной категории детей сохраняются в течение раннего неонатального периода, на фоне нормализации показателей кислотно-основного состояния крови.

Стоит отметить хорошо продуманный дизайн исследования, который состоит из 2-х блоков и отражает все его этапы, соответствует поставленным целям и задачам диссертационной работы. Методические подходы, современные методы исследования и достаточный объем полученных результатов позволили автору получить данные, достоверность которых не вызывает сомнения. Результаты исследования О.Д.Денисенко в полной мере отражены в 16 опубликованных работах, 4 из которых в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Содержание автореферата свидетельствует, что диссертационная работа О.Д. Денисенко «Структурно-функциональные свойства эритроцитов у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию» соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата наук, п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», а ее автор Денисенко Оксана Дмитриевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Доктор медицинских наук,  
заместитель генерального директора,  
руководитель отдела по разработке  
и исследованиям в области иммунологии  
ООО «Текон Медицинские приборы»



/Е.В. Абакушина/

«25» января 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук Абакушиной Елены Вячеславовны «заверяю»

Генеральный директор ООО «ТЕКОН МП» -  
управляющей организации ООО «ТЕКОН МП»



/Пресняков В.В./

Контактная информация: Общество с ограниченной ответственностью «Текон Медицинские приборы» (ООО «Текон МП»), отдел по разработке и исследованиям в области иммунологии. 123298 РФ, г. Москва, ул. 3-я Хорошевская д.16, корп.2, тел.: +7(495)730-41-12; email: abakushina@tecon.ru

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Денисенко Оксаны Дмитриевны «Структурно - функциональные свойства эритроцитов у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология

Оксидативный стресс и ацидоз оказывают негативное влияние на все клетки организма, в том числе и на эритроциты, которые чувствительны к нарушениям гомеостаза. Тесная двусторонняя связь между состоянием организма и морфофункциональными изменениями эритроцитов подтверждается многочисленными данными. Уровень адренореактивности эритроцитов крови позволяет оценить развитие стрессовой ситуации, которая возникает в процессе адаптации организма новорожденного к новым экстремальным условиям среды. Катехоламины, связываясь с адренорецепторами, расположенными на мембранах эритроцитов, вызывают функциональные изменения в клетке и способствуют образованию дефектов в мембранных белках, приводя к уменьшению мембранной стабильности клеток. В связи с вышесказанным, диссертационное исследование Денисенко Оксаны Дмитриевны, посвященное изучению структурно-функциональных свойств эритроцитов у новорожденных с разной степенью гипоксии, является перспективным и своевременным.


Автором приведены убедительные выводы о том, что в артериальной и венозной крови сосудов пуповины новорожденных с гипоксией, высокая  $\beta$ -адренореактивность эритроцитов, в целом, зависит от степени компенсации ацидоза, выявленного при рождении. В ходе выполнения работы, в крови новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, О.Д. Денисенко обнаружены адаптационные изменения поверхности эритроцитов - нестабильность мембран (изменения высот  $h_1$  - мембранный фликеринг и  $h_2$  - цитоскелет, спектринный матрикс). Оксана Дмитриевна впервые показала, что в пуповинной крови новорожденных с признаками перинатальной гипоксии, регистрируется более выраженный анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов по сравнению с новорожденными без перинатальной гипоксии. Соискателем впервые продемонстрирована прямая зависимость содержания молодых форм эритроцитов от величины рН и показателя  $\beta$ -адренореактивности эритроцитов в артериальной крови, полученной из сосудов пуповины у новорожденных с ацидозом. Новыми являются данные о том, что на фоне нормализации кислотно-основных показателей крови, выявленные у новорожденных морфофункциональные изменения эритроцитов, сохраняются в течение всего раннего неонатального периода.

Анализ полученных фактов, тщательное планирование и организация экспериментов, высокий методический уровень и современные методы лабораторной диагностики позволяют считать результаты работы О.Д. Денисенко весьма убедительными и достоверными. Выводы диссертационной работы

Принципиальных замечаний по работе нет.

Диссертация О.Д. Денисенко на тему «Структурно-функциональные свойства эритроцитов у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором высокотехнологичных исследований решена актуальная научная задача, имеющая важное научно-практическое и теоретическое значения. Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Оксана Дмитриевна Денисенко заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология.

И.о. заведующая лабораторией  
экспериментальной иммунологии  
и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»  
Минздрава России  
кандидат медицинских наук

  
Курбатова О.В.  
09.02.2024

На обработку персональных данных согласна

Данные об авторе отзыва: Ольга Владимировна Курбатова, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, исполняющая обязанности заведующего лабораторией экспериментальной иммунологии и вирусологии Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; г. Москва, Ломоносовский пр-т д.2 стр.1, тел.: +7 (495) 967-14-20; [kurbatova.ov@nczd.ru](mailto:kurbatova.ov@nczd.ru)

Подпись к.м.н. Курбатовой Ольги Владимировны заверяю:

Ученый секретарь  
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



  
Винярская Ирина Валериевна



## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Денисенко Оксаны Дмитриевны «Структурно - функциональные свойства эритроцитов у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология

Асфиксия является главной причиной перинатальной смертности, в структуре ее интранатальных причин первое место занимает гипоксия плода. Негативное влияние перинатальной гипоксии отражается на всех клетках организма, в том числе и на эритроцитах, которые достаточно чувствительны к нарушениям гомеостаза. Эритроциты являются наиболее доступным материалом и удобным объектом для оценки физиологического состояния организма. Уровень  $\beta$ -адренореактивности эритроцитов позволяет дать оценку стрессовой ситуации, которая возникает при родах, осложненных перинатальной гипоксией. В эритроцитах при действии гипоксии происходит изменение структурных и функциональных свойств мембран эритроцитов, увеличивается деформируемость и проницаемость их мембран. Многочисленные данные подтверждают тесную двустороннюю связь между состоянием организма и морфофункциональными изменениями эритроцитов. Однако, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению различных параметров эритроцитов в норме и патологии, многочисленные вопросы, касающиеся влияния перенесенной гипоксии на структурно-функциональные свойства эритроцитов остаются не до конца решенными.


Целью диссертационного исследования Денисенко О.Д. явилось изучение морфофункциональных изменений эритроцитов у новорожденных с признаками гипоксии в раннем неонатальном периоде. Для достижения цели автором поставлен ряд задач, успешно решенных в процессе исследования.

Денисенко О.Д. впервые получены результаты, согласно которым изменения функционального состояния эритроцитов происходят уже внутриутробно. В исследовании отмечена большая вариабельность показателей  $\beta$ -адренореактивности эритроцитов, которая косвенно характеризует активацию симпатoadреналовой системы организма и зависит от степени компенсации ацидоза, выявленного при рождении. Соискатель в своей работе подтверждает влияние гипоксии на нарушение функциональной активности эритроцитов, а именно на изменение структуры их мембраны, морфологию и выброс молодых форм эритроцитов (нормобластов и ретикулоцитов). В диссертационной работе Денисенко О.Д. привела убедительные доказательства, что течение периода адаптации характеризуется нестабильностью показателей структуры мембран эритроцитов и большой вариабельностью морфологических форм красных клеток крови. Соискателем впервые было выявлено, что последствия влияния перинатальной гипоксии на мембрану эритроцитов сохраняются на протяжении всего раннего неонатального периода (до 7 суток после рождения) несмотря на нормализацию показателей кислотно-основного состояния крови детей.

Научные положения, выносимые на защиту, являются логическим завершением выполненного экспериментального научного исследования. Выводы, представленные в диссертации, корректны, убедительны, в полной мере раскрывают научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Результаты исследования Денисенко О.Д. прошли достаточную апробацию. Данные диссертационной работы многократно были доложены на Российских и международных съездах и конференциях, что свидетельствует о высоком научном уровне исследования. Полученные данные вошли в монографию, а также изложены в 4-х статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Принципиальных замечаний при прочтении автореферата не возникло.

Таким образом, судя по автореферату, диссертация Денисенко Оксаны Дмитриевны соответствует критериям, установленным в пункте 9 и п.14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №355, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168), а ее автор, несомненно, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Ведущий научный сотрудник НИО лабораторной диагностики  
НИЦ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и  
радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России  
доктор биологических наук  Бычкова Наталия Владимировна  
На обработку персональных данных согласна.

«16» 02. 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.4/2

Раб. тел.: 8 (812) 339-39-39; e-mail: [medicine@nrcerm.ru](mailto:medicine@nrcerm.ru)

Подпись д.б.н. Бычковой Н.В. заверяю:

Ученый секретарь, к.м.н. доцент

  
Санников Максим Валерьевич

