



«Утверждаю»

Проректор по научной работе

04 2011 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу **Лапшиной Ксении Валерьевны «Защитные эффекты белка теплового шока 70 кДа при депривации сна и эндотоксемии»**, представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01. – физиология

**Актуальность.** Задачи этого исследования лежат в русле приоритетного направления современной физиологии – выяснении молекулярных механизмов реализации системных реакций организма. Белки теплового шока, в частности шаперон Hsp70, являются одной из наиболее древних защитных систем клеток от действия различных повреждающих факторов. Способность этих белков проникать во внеклеточное пространство, кровь и ликвор позволяют вовлекать их в системные механизмы регуляции функций. Усложнение механизмов терморегуляции и цикла сон-бодрствование в ходе эволюционного становления данных функций подразумевает возможное включение в этот процесс уже существующих в организме регуляторных пептидов. Способность этого белка проникать в нейроны, контролировать укладку новосинтезированных белков и восстанавливать правильную пространственную структуру поврежденных белков – создает предпосылки для

его включения в механизмы регуляции цикла сон-бодрствование, а также в процесс терморегуляции. Подробное изучение механизмов, участвующих в восстановлении нарушений терморегуляции, сна и показателей периферической крови представляет интерес не только с точки зрения фундаментальных основ физиологии, но и для разработки подходов к коррекции инсомний различной этиологии и эндотоксемии. Основная цель работы К.В. Лапшиной состояла в изучении показателей терморегуляции и состояний сна и бодрствования у голубей при депривации сна, а также при сочетании депривации сна с эндотоксемией, вызванной липополисахаридом. В основные задачи исследования входило изучение влияния периферических инъекций Hsp70 на число клеток крови и устойчивость мембран эритроцитов при эндотоксемии у крыс. Проверялась гипотеза о возможной коррекции нарушений терморегуляции и организации состояний сна и бодрствования с помощью центральных микроинъекций Hsp70. Таким образом, исследование выполненной К.В. Лапшиной, представляется весьма актуальным и своевременным.

**Содержание.** Диссертация написана по традиционному плану и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты и их обсуждение, а также заключение и выводы. Список цитированной литературы включает 262 источника. Работа иллюстрирована большим количеством рисунков. Общий объем диссертации – 170 страниц.

В главе «Обзор литературы» достаточно подробно дается общая характеристика, а также детали изучаемой проблемы. Обзор литературы является хорошим теоретическим фундаментом, который автор использует при описании и обсуждении результатов. Эта глава свидетельствует о хорошем знании автором современного состояния исследований в данной области, что позволяет ему логически обосновать цели и задачи исследования.

Глава «Материалы и методы исследования» дает подробное описание методов и методических приемов, которые использованы автором для решения

поставленных задач. Подробно описаны экспериментальные подходы к работе с животными, приведены и обсуждены технические характеристики используемого оборудования, приведены подробно методы определения общего числа эритроцитов и лейкоцитов, а также – кислотной резистентности эритроцитов. В работы использованы соответствующие методы статистического анализа. В целом применяемые методы адекватны поставленным задачам.

Глава «Результаты исследования» содержит основные факты, полученные диссертантом, и свидетельствует о продуманности проведенного исследования. Прежде всего, изучено влияние депривации сна на терморегуляцию и цикл сон-бодрствование. Впервые показано, что депривация сна у голубей приводит к развитию гипертермии, а также полному преобладанию бодрствования и повышению уровня сократительной активности мышц. Установлено, что депривация сна в условиях эндотоксемии, вызванной бактериальным эндотоксином ЛПС, усиливает гипертермию, продлевает нарушения сна и сократительной активности мышц, характерные для первого часа после депривации сна, и отодвигает проявление «отдачи» медленного сна у голубей.

К приоритетным результатам следует отнести данные о том, что введение Нsp70 в третий желудочек мозга вызывает продолжительное снижение температуры мозга в период после депривации сна, ускоряет наступление медленного сна и восстановление структуры сна.

Следует также отметить данные о противовоспалительном действии Нsp 70 в модели эндотоксемии. Показано, что происходит снижение температуры мозга и уровня сократительной активности мышц, восстановление структуры сна у голубей и крыс. Важно отметить, что при этом происходит возвращение к контрольным значениям числа лейкоцитов и увеличение резистентности мембран эритроцитов у крыс.

В целом, четко сформулировав цель и задачи работы, автор смог полностью ответить на все поставленные вопросы и получить данные,

имеющие как теоретическое, так и практическое значение. Выводы, сделанные автором, полностью отражают полученные результаты. Результаты исследований были представлены автором на российских и международных конференциях, а также опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ. Автореферат диссертации и публикации соответствуют ее содержанию.

К недостаткам работы можно отнести некоторые неточные формулировки. Однако, немногочисленные недостатки не снижают общий высокий уровень работы в целом.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Имеются вопросы дискуссионного характера:

1). Почему для внутривенного введения была выбрана применяемая доза белка Hsp70, и как она отличалась от уровня этого белка у контрольных животных?

2). Каков механизм противовоспалительного действия белка Hsp70?

3). Почему для изучения действия белка Hsp70 в условиях эндотоксемии выбраны в качестве объектов исследования голубь и крыса?

**Научная новизна.** Впервые получены убедительные доказательства того, что увеличение содержания Hsp 70 в мозге ослабляет нарушения терморегуляции и структуры цикла сон-бодрствование, вызванные депривацией сна. Выявлено, что белок теплового шока Hsp 70 оказывает противовоспалительное действие у крыс и голубей в модели эндотоксемии, вызванной ЛПС. Впервые показано, что увеличение его количества в плазме крови ослабляет лихорадочную реакцию, ускоряет восстановление цикла сон-бодрствование, нормализует число лейкоцитов в крови и повышает резистентность мембран эритроцитов.

**Научно-практическая значимость работы.** Полученные результаты являются важным шагом к пониманию возможных механизмов терморегуляции, а также регуляции цикла сон-бодрствование. Поиск подходов к коррекции нарушения в системе терморегуляции и цикле сон-бодрствование,

вызванных депривацией сна, может служить базой для разработки подходов к лечению инсомнии или профилактики расстройств сна.

**Заключение.** Диссертационное исследование Ксении Валерьевны Лапшиной «Защитные механизмы белка теплового шока 70 кДа при депривации сна и эндотоксемии» является законченной научно-квалификационной работой. В данной работе решена актуальная задача, имеющая важное значение для современной физиологии сна и терморегуляции. По актуальности поставленных задач, методическому уровню исследований, новизне и перспективности полученных результатов диссертационная работа К.В. Лапшиной полностью соответствует требованиям п.8 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждение ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01. – физиология.

Материалы диссертации обсуждены на заседании кафедры Общей физиологии Санкт-Петербургского государственного университета 25 апреля 2011 года (протокол № 7). Отзыв составлен доктором биологических наук, профессором А.Г. Марковым.

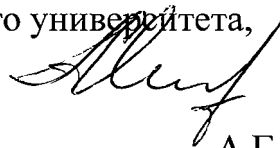
25 апреля 2011 г.

Заведующий кафедрой Общей физиологии

Санкт-Петербургского государственного университета,

доктор биологических наук,

профессор



А.Г. Марков

Декан биолого-почвенного факультета

Профессор



А.Д. Харазова

Подпись: А.Г. Маркова, А.Д. Харазова  
ЗАВЕРЯЮ