

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.039.01 НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ  
НАУКИ ИНСТИТУТА БИОХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ ИМ. Н.М.

ЭМАНУЭЛЯ

РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ  
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 02.11.2016, протокол № 14

О присуждении Ублинскому Максиму Вадимовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

**Диссертация** «ЯМР *in vivo* как метод исследования биохимических и биофизических процессов головного мозга человека в норме и психопатологии (на примере шизофрении)» по специальности 03.01.02 – биофизика принята к защите 8 июня 2016 года, протокол №11, диссертационным советом Д 002.039.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук по адресу 119334, Российская Федерация, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4; приказ Министерства образования и науки 105/нк от 11 апреля 2012 года.

**Соискатель** Ублинский Максим Вадимович, 1987 года рождения в 2010 году окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» по специальности «Радиационная безопасность человека и окружающей среды». С 15 марта 2012 года по 15 марта 2016 г. Ублинский М.В. обучался в аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук по специальности 03.01.02 – биофизика. В настоящее время работает в должности инженера по наладке и ремонту отдела медицинской техники

Научно-исследовательского института Неотложной детской хирургии и травматологии.

**Диссертация выполнена** в лаборатории кинетики и механизмов ферментативных и каталитических реакций Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук.

**Научный руководитель** – доктор биологических наук, **Семенова Наталия Александровна**, главный научный сотрудник лаборатории кинетики и механизмов ферментативных и каталитических реакций Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук.

**Официальные оппоненты:**

**Пирогов Юрий Андреевич**, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры фотоники и физики микроволн физического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;

**Ушаков Вадим Леонидович**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Курчатовского комплекса НБИКС-технологий Федерального государственного бюджетного учреждения Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** - Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биофизики клетки Российской академии наук, в своём положительном заключении, подписанном кандидатом биологических наук, Захаровой Надеждой Михайловной, заведующим лабораторией механизмов природных гипометаболических состояний, и утверждённом исполняющим обязанности директора Института доктором биологических наук Моренковым Олегом Сергеевичем, указала, что диссертация несомненно является актуальной, поскольку она посвящена созданию новых

подходов к прижизненным исследованиям биофизических механизмов, позволяющих выявить структурные, функциональные и метаболические особенности локальных зон мозга при нейроактивации в норме и на ранних стадиях психопатологии (на примере шизофрении). Полученные результаты и их обсуждение имеют большое научное и практическое значение: впервые в ЯМР исследованиях разработана и применена новая методика динамической спектроскопии, которая позволила проанализировать динамику протонсодержащих метаболитов в моторной коре в периоде BOLD ответа. В отзыве указывается, что в конечном итоге проделанной работы диссертантом сделан ключевой вывод о снижении энергозатрат в активированных нагрузкой зонах мозга на ранней стадии шизофрении, что по мнению автора может быть следствием нарушения энергезависимого транспорта основного возбуждающего нейромедиатора глутамата.

В заключение отмечено, что диссертационная работа Ублинского Максима Вадимовича является законченным самостоятельным научным исследованием, содержащим важные в теоретическом и практическом отношении выводы. По актуальности поставленных задач, оригинальности методических подходов, объёму и новизне полученного материала, фундаментальности сделанных обобщений и дальнейшей перспективности работа соответствует всем требованиям, предъявляемым ВАК к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает принуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

Соискатель имеет **27 научных работ**, в том числе 15 работ по теме диссертации, из них 5 статей, опубликованных в рецензируемых российских научных периодических изданиях, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки РФ. В большинстве работ соискатель является первым автором.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1) Ублинский, М.В. Характеристики функций гемодинамического ответа в мозге больных шизофренией при выполнении слуховой парадигмы oddball. // М. В. Ублинский, Н. А. Семенова, Т. А. Ахадов, А. В. Петряйкин, И. С. Лебедева, А. Ф. Ефремкин, А.С.Тюрнева, В. Г. Каледва / Доклады академии наук – 2013 - том 453, - С. 218-221.

2) Ублинский, М.В. Особенности диффузии в мозолистом теле головного мозга больных на ранней стадии шизофрении // М. В. Ублинский, Н. А. Семенова, О.В. Луковкина, С.В. Сидорин, И. С. Лебедева, Т. А. Ахадов / Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2014 - том 158 - № 11 - С. 557-561.

3) Ублинский, М.В. Особенности диффузии в кортикоспинальном проводящем пути у больных на ранней стадии шизофрении по данным диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии. // М. В. Ублинский, Н. А. Семенова, О.В. Луковкина, С.В. Сидорин, И. С. Лебедева, В.Г. Каледва, А.Н. Бархатова, Т. А. Ахадов / Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2015 – том 159 - №1 – С. 36-40.

На автореферат поступило **3 положительных отзыва:**

1) Отзыв д.б.н. Сторожевой Зинаиды Ивановны, ведущего научного сотрудника лаборатории клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» без замечаний; 2) отзыв к.б.н. Лобанова Андрея Олеговича, научного сотрудника лаборатории 1 Закрытого акционерного общества «Научно-исследовательский институт Аджиномото-генетика» без замечаний; 3) отзыв к.х.н. Помыткина Игоря Анатольевича, ведущего научного сотрудника института регенеративной медицины ФГБОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова без замечаний.

В отзывах отмечено, что актуальность темы диссертации не вызывает сомнений, полученные результаты имеют важное научное и практическое

значение для исследований, проводимых в области физико-химии метаболизма мозга человека в норме и при психопатологии. Основным научным достижением автора, сформулированным по совокупности экспериментальных результатов, является разработка и применение нового подхода к исследованию концентраций церебральных метаболитов в динамике изменений локального кровотока, вызванных нейроактивацией. Новый метод динамического ЯМР *in vivo* позволил предложить новый механизм, с помощью которого нейроны пополняют энергозатраты на проведение нервного импульса в нормальном мозге, и подтвердить выдвинутую диссертантом гипотезу о снижении энергозатрат, обусловленных нейроактивацией, на ранней стадии шизофрении.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается** их специализацией по проблеме настоящей диссертационной работы и достижениями в области исследований функционирования головного мозга с помощью методов ЯМР *in vivo*, а также наличием публикаций в соответствующей сфере исследования, а, следовательно, способностью определить научную и практическую ценность диссертации. Оппонент - д.ф.-м.н., профессор Пирогов Ю.А. является ведущим специалистом в области магнитно-резонансной томографии, в том числе ЯМР-спектроскопии. Оппонент - к.б.н., Ушаков В.Л. имеет огромный опыт работы в области функциональной магнитно-резонансной томографии. Ведущая организация Институт биофизики клетки Российской академии наук является одним из ведущих институтов в области биофизики метаболизма.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований**

**разработана** новая методика динамической спектроскопии, которая позволила сопоставить функциональную гемодинамику (BOLD) с динамикой локальных концентраций церебральных метаболитов;

**предложены** новые подходы к исследованию микроструктуры, функциональной гемодинамики и метаболизма мозга человека в условиях *in vivo*;

**доказана** роль креатинкиназной реакции и участие нейронального цикла Кребса в метаболическом ответе моторной и зрительной коры нормального мозга *in vivo* на нагрузку и отсутствие этих эффектов на ранней стадии шизофрении.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

**доказаны** факты участия промежуточного продукта нейронального цикла Кребса N - ацетиласпартата в метаболическом ответе мозга человека на нагрузку и активации креатинкиназной реакции в мозге при нейроактивации в условиях *in vivo*;

применительно к проблематике диссертации результативно **использован** комплекс современных методов исследования структуры, функциональной гемодинамики и метаболизма головного мозга человека магнитно-резонансная томография (МРТ), функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), диффузионно-тензорная трактография (ДТТ), магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$ ;

**изложены** доказательства отсутствия обнаруженных в норме метаболических эффектов нейроактивации, что дает новую информацию для понимания биофизических и биохимических механизмов развития шизофрении;

**раскрыты** причины нарушений микроструктуры белого вещества, не связанные на ранних стадиях шизофрении с активной демиелинизацией и состоящие в повреждении аксонов, что доказано результатами  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии *in vivo*.

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

**разработаны** новые подходы к прижизненным исследованиям структуры, функциональной гемодинамики и метаболизма головного мозга человека, эффективность которых продемонстрирована получением новых данных о

механизмах функционирования мозга в норме и патологии (ранняя стадия шизофрении);

**определены** значения концентраций протонсодержащих метаболитов (NAA, Cr, Cho, mI, Glx) в белом веществе мозга человека, что в совокупности с анализом диффузии тканевой воды позволило установить, что при шизофрении наблюдается повреждение аксонов, предшествующее демиелинизации. Полученный результат открывает перспективы создания адресных терапевтических воздействий;

**представлены** доказательства снижения энергозатрат в активированной нагрузкой зоне мозга человека при шизофрении.

Показатели снижения энергозатрат могут использоваться для контроля эффективности терапии.

**Оценка достоверности результатов выявила:**

**для экспериментальных работ** высокую воспроизводимость и надежность полученных результатов, обусловленную использованием современных методов исследования, основанных на явлении ядерного магнитного резонанса, таких как магнитно-резонансная томография, функциональная магнитно-резонансная томография, диффузионно-тензорная трактография, магнитно-резонансная спектроскопия на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$ . При статистической обработке результатов межгрупповые различия определяли по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для оценки достоверности коэффициентов корреляций использовали критерий Спирмена;

**теория**, обоснованная и подтвержденная настоящим исследованием, опирается на основные представления о биофизических механизмах работы головного мозга человека в покое и при нейроактивации, а также согласуется с рядом опубликованных ранее работ по теме диссертации;

**идея базируется** на анализе литературных данных в области изучения биофизических механизмов функционирования головного мозга человека в норме и при различных патологических состояниях и обобщении полученного в работе экспериментального материала;

**использовано** сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой литературе;

**установлено**, что полученные автором результаты согласуются с ранее опубликованными данными ведущих российских и зарубежных специалистов и не противоречат существующим представлениям о функционировании головного мозга человека *in vivo*;

**использованы** современные методики сбора и обработки информации с обоснованием выбора объектов и методов исследования.

**Личный вклад соискателя состоит** в подготовке обзора литературы по теме работы, планировании и проведении исследований, обработке и анализе полученных данных, формулировании положений и выводов, а также подготовке статей к опубликованию. Материалы диссертации доложены автором в виде устных докладов на российских и международных конференциях, симпозиумах, конгрессах.

Диссертация Ублинского М.В. «ЯМР *in vivo* как метод исследования биохимических и биофизических процессов головного мозга человека в норме и психопатологии (на примере шизофрении)» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, удовлетворяющую всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, в которой предложен новый биофизический мультимодальный подход к прижизненным исследованиям структуры, микроструктуры, функциональной гемодинамики и метаболизма мозга человека в условиях *in vivo*.

На заседании 2 ноября 2016 года диссертационный совет принял решение присудить Ублинскому Максиму Вадимовичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 8 докторов наук по профилю специальности 03.01.02 –



биофизика, участвовавших на заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени – 21, против присуждения учёной степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя  
диссертационного совета, д.х.н.



Трофимов А.В.

Учёный секретарь  
диссертационного совета, к.х.н.

Мазалецкая Л.И.

2 ноября 2016 г.