

УТВЕРЖДАЮ:

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института
биохимической физики им. Н.М. Эмануэля

Российской академии наук

д.х.н., проф. Курочкин И.Н.

14 апреля 2016 г.



ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА

расширенного семинара по биофизике Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М.

Эмануэля Российской академии наук (ИБХФ РАН) от 8 апреля 2016 г.

Председатель семинара: д.б.н., проф. Пальмина Надежда Павловна,
главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля
Российской академии наук

Секретарь семинара: к.б.н. Трещенкова Юлия Алексеевна

Присутствовали: д.х.н., научный руководитель института Варфоломеев
С.Д., д.б.н., зав.лаб. Каламкаров Г.Р., д.б.н., в.н.с. Миль Е.М., д.б.н., г.н.с.
Пальмина Н.П., д.б.н., зав.лаб. Розенфельд М.А., д.б.н., в.н.с. Семёнова Н.А.
(ИХФ РАН), д.б.н., зав.лаб. Шишкина Л.Н., к.б.н., н.с. Климович М.А., к.б.н.,
в.н.с. Молочкина Е.М., к.б.н., в.н.с. Бинюков В.И., к.б.н., ст.н.с. Трещенкова
Ю.А., к.б.н., в.н.с. Фаткуллина Л.Д., к.х.н., ст.н.с. Мазалецкая Л.И., н.сотр.
Шелудченко Н.И.

Всего: 13 человек

Повестка дня: обсуждение диссертационной работы Ублинского Максима
Вадимовича «ЯМР in vivo как метод исследования биохимических и
биофизических процессов головного мозга человека в норме и

психопатологии (на примере шизофрении)» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 «Биофизика».

Научный руководитель: д.б.н. Семенова Наталия Александровна, главный научный сотрудник лаборатории каталитических окислительных процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук.

Слушали: доклад Ублинского Максима Вадимовича по диссертационной работе «ЯМР *in vivo* как метод исследования биохимических и биофизических процессов головного мозга человека в норме и психопатологии (на примере шизофрении)».

Рецензент: д.б.н. Каламкаров Григорий Рафаэлевич, заведующий лабораторией нейрохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук.

Постановили: рекомендовать диссертацию Ублинского М.В. к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 «Биофизика».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук
(ИБХФ РАН)

Диссертация «ЯМР *in vivo* как метод исследования биохимических и биофизических процессов головного мозга человека в норме и психопатологии (на примере шизофрении)» 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.

В 2010 году Ублинский Максим Вадимович 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.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2016 г. Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук.

В обсуждение участвовали:

д.х.н., научный руководитель института Варфоломеев С.Д., д.б.н., зав.лаб. Каламкаров Г.Р., д.б.н., г.н.с. Пальмина Н.П., д.б.н., зав.лаб. Розенфельд М.А., н.сотр. Шелудченко Н.И.

Вопросы задавали:

Варфоломеев С.Д.: «В чём заключается, по Вашему мнению, основное достижение данной работы?»

Каламкарров Г.Р.: «В чем именно заключается новизна Вашей работы?»; «Не считаете ли Вы, что стоит в обсуждении указать примеры похожих исследований?»

Розенфельд М.А.: «Что именно Вы понимаете под термином «гемодинамика»?»

Пальмина Н.П.: «Каким критерием Вы пользовались для расчёта погрешностей?»

Актуальность работы

Современные представления о функционировании головного мозга в норме и при различных патологических состояниях невозможны без полученных *in vivo* сведений о макро - и микроструктурных особенностях, функциональной гемодинамике и метаболизме церебральных локусов. Метод ЯМР обеспечивает уникальную возможность исследовать анатомическую структуру, гемодинамику, микроструктуру и обменные процессы в выбранных зонах мозга *in vivo*. Современные высокопольные (3Т) томографы позволяют получать эту информацию в одном исследовании. Однако до настоящего времени такая возможность не реализуется: задача дробится на независимые исследования - выявление локусов нейроактивации по гемодинамическим параметрам, выявление нарушений микроструктуры нервных волокон по показателям диффузии тканевой воды, анализ метаболизма по концентрациям ЯМР - видимых участников обменных процессов. Это не позволяет создать полную картину физико-химических механизмов, обеспечивающих функционирование мозга в норме и при различных патологических состояниях, в частности, при таком социально значимом заболевании как шизофрения. Несмотря на большое количество исследований, посвященных поиску структурных аномалий, особенностей гемодинамики при нейростимуляции, выявлению локальных нарушений церебрального метаболизма, до настоящего времени не разработаны основные представления о наличии и причинах метаболических и

структурных сдвигов, сопровождающих нарушения функций центральной нервной системы (ЦНС), вызванных шизофренией.

Целью работы являлось создание новых подходов к прижизненным исследованиям биофизических механизмов, позволяющих выявить структурные, функциональные и метаболические особенности локальных зон мозга человека в состоянии покоя и при нейроактивации в норме и психопатологии (ранняя стадия шизофрении).

Для достижения данной цели поставлены следующие **задачи**:

- 1) Выявление микроструктурных особенностей кортикоспинального проводящего пути (КСП) и мозолистого тела (МТ) мозга человека в норме, характеристика процессов демиелинизации и нарушений функциональной активности аксонов при психопатологии (ранняя стадия шизофрении).
- 2) Построение и анализ функции локального гемодинамического ответа (BOLD) на единичный стимул в норме и психопатологии (ранняя стадия шизофрении).
- 3) Выявление взаимосвязей концентраций протонсодержащих метаболитов в дорсолатеральной префронтальной коре (ДЛПФК) мозга человека в норме и психопатологии (ранняя стадия шизофрении).
- 4) Исследование динамики концентраций церебральных метаболитов в локусах нейроактивации в периоде гемодинамического ответа на единичные стимулы в норме и психопатологии (ранняя стадия шизофрении).
- 5) Влияние нагрузки на уровни фосфатов - участников энергетического обмена в зрительной коре мозга человека в норме и психопатологии (ранняя стадия шизофрении).

Новизна работы

Разработан новый метод динамической спектроскопии, позволяющий сопоставить BOLD с динамикой локальных концентраций метаболитов.

Впервые измерены скорости поперечной диффузии тканевой воды в МГ мозга человека, обнаружено увеличение значений этого показателя в белом веществе на ранней стадии шизофрении, обусловленное повреждением аксонов.

С помощью новой методики динамической спектроскопии установлено обратимое, кратковременное снижение концентрации N-ацетиласпартата (NAA) в моторной коре в норме вследствие нейроактивации и отсутствие эффекта на ранней стадии шизофрении.

В работе впервые показано, что нейростимуляция в норме снижает концентрацию фосфокреатина ([PCr]) и [NAA] в активированной зоне коры мозга человека в отличие от патологии (ранняя стадия шизофрении). Нагрузка не изменяет [ATP] в зоне активации ни в норме, ни при шизофрении.

Практическая значимость работы

Создан новый биофизический мультимодальный подход к анализу структуры, функции и метаболизма головного мозга, который применен для анализа мозга человека в норме и патологии (ранняя стадия шизофрении). Результаты проведенного исследования установили высокую информативность и значимость предлагаемого комплексного метода анализа физико-химических процессов, протекающих в мозге.

Личный вклад диссертанта состоял 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. Все экспериментальные исследования, включенные в диссертационную работу, выполнены лично или при непосредственном участии автора. Материалы диссертации доложены автором в виде устных докладов на российских и международных конференциях, симпозиумах, конгрессах.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов достигалась применением современных методов исследования и

использованием высокоточной измерительной техники. Большой экспериментальный материал позволяет сделать вывод, что полученные данные являются достоверными.

Содержание диссертации М.В. Ублинского «ЯМР *in vivo* как метод исследования биохимических и биофизических процессов головного мозга человека в норме и психопатологии (на примере шизофрении)» соответствует специальности 03.01.02 «Биофизика». Материалы диссертации полно изложены в виде 5 научных работ в научных рецензируемых журналах (входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки РФ):

- 1) Ублинский, М.В. Использование методики функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) для исследования пациентов с первым приступом шизофрении / М.В. Ублинский, А.В. Петряйкин, И.С. Лебедева, В.Г. Каледа, Н.А. Семенова, С.Ю. Гурьяков, Т.А. Ахадов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии – 2012 - №1 – С. 6-11.
- 2) 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. Каледа / Доклады академии наук – 2013 - том 453, - С. 218-221.
- 3) 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.
- 4) 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. Каледа, А.Н. Бархатова, Т. А. Ахадов /
Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2015 – том
159 - №1 – С. 36-40.

- 5) Ублинский, М.В. Релаксационная кинетика в исследовании
нейробиологических процессов методами функциональной магнитно-
резонансной томографии и спектроскопии // М. В. Ублинский, Н. А.
Семенова, Т. А. Ахадов, И. А. Мельников, С. Д. Варфоломеев /
Известия Академии наук. Серия химическая – 2015 - № 2 - С. 451-
458.

Ценность работы

Создана уникальная методика, позволяющая изучать динамику
протонсодержащих метаболитов в периоде изменения гемодиамнических
характеристик мозга в ответ на нагрузку.

Результаты работы представлены на российских и международных
конференциях и конгрессах: Первая школа-семинар по новым технологиям
МРТ в клинической практике (Москва, 2013), Конгресс ESMRMB 2013
(«European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology», Тулуза,
Франция, 2013), XIII Международной Молодежной Конференция ИБХФ
РАН-ВУЗЫ "Биохимическая Физика" (Москва, 2013), Конференция
«Биотехнология и качество жизни» (Москва, 2014), Конгресс ISMRM-
ESMRMB 2014 («European Society for Magnetic Resonance in Medicine and
Biology», Милан, Италия, 2014), Семинар "Медико-биологические
исследования ИБХФ РАН" (Москва, 2015).

Диссертационная работа Ублинского М.В. «ЯМР in vivo как метод
исследования биохимических и биофизических процессов головного мозга
человека в норме и психопатологии (на примере шизофрении)»
соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения
ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства
Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, и рекомендуется к

защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 «Биофизика».

Заключение принято 10 апреля 2016 года на заседании расширенного семинара по биофизике Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук (ИБХФ РАН). Присутствовало на заседании 13 человек (из них 6 человек имеют степень доктора биологических наук, 1 человек - степень доктора химических наук). Результаты голосования:

«за» - 13 чел.,

«против» - нет,

«воздержалось» - нет.

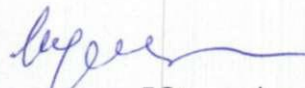
Протокол №1 от «8» апреля 2016 года.

Председатель семинара
д.б.н., проф.



Пальмина Надежда Павловна

Секретарь семинара
к.б.н.



Трещенкова Юлия Алексеевна