

ОТЗЫВ

официального оппонента Пирогова Юрия Андреевича, доктора физико-математических наук, профессора, профессора кафедры фотоники и физики микроволн физического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» о диссертационной работе Ублинского Максима Вадимовича «ЯМР *in vivo* как метод исследования биохимических и биофизических процессов головного мозга человека в норме и психопатологии (на примере шизофрении)», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – Биофизика.

Метод функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) является исключительно информативным средством изучения динамических процессов биохимической и биофизической природы, происходящих в головном мозге человека. В отличие от электро- и магнитоэнцефалографических способов, имеющих дело с некорректными обратными задачами восстановления картины нейрональной деятельности головного мозга, метод фМРТ сразу же представляет решение прямой задачи обнаружения биохимических откликов на предъявляемый стимул. С появлением высокопольных магнитно-резонансных томографов, обладающих высокой чувствительностью и необходимым быстродействием, функциональные МРТ исследования стали вполне реальными. Поскольку такие физические приемы только-только начинают внедряться в практику *in vivo* экспериментов, получение данных в этой новой области биофизических исследований является и своевременным и в высшей степени актуальным для развития представлений о природе высшей нервной деятельности человека как в норме, так и в патологических случаях.

В диссертации Максима Ублинского предпринята попытка не просто изучить те или иные отдельные процессы функционирования головного мозга, а создать полную картину физико-химических механизмов, обеспечивающих его нормальное или патологическое состояние. В качестве

предмета изучения психопатологических отклонений диссертантом выбрана шизофрения, которая занимает особое место в ряду психических заболеваний из-за большой (до 2%) распространенности и неблагоприятной динамики. Автор ограничился исследованием ранних стадий шизофрении с надеждой выявить биомолекулярные признаки болезни в сравнении нормальных и патологических состояний головного мозга.

Диссертация объемом 130 страниц состоит из введения, пяти содержательных глав, заключения, отдельно сформулированных выводов и списка цитированной литературы из 184 наименований. Поскольку в тексте используется много аббревиатур, список терминов и сокращений изложен отдельно на 3-х страницах в начале работы. Это удобно, т.к. многие сокращения не являются общепринятыми.

Во введении сформулирована цель диссертационной работы как создание новых подходов к прижизненным исследованиям биофизических механизмов, определяющих структурные, функциональные и метаболические особенности локальных зон мозга человека в состояниях покоя и нейроактивации в норме и психопатологии в ранней стадии шизофрении. Для достижения этой цели следовало решить ряд конкретных задач, главными из которых являлись: 1) выявление микроструктурных особенностей мозга человека, процессов демиелинизации и нарушений функциональной деятельности аксонов; 2) анализ функции локального гемодинамического ответа на предъявляемый единичный стимул; 3) выявление метаболических связей в префронтальной коре головного мозга; 4) исследование динамических процессов нейроактивации мозга в норме и при психопатологии; 5) изучение особенностей энергетического обмена в зрительной коре мозга при различной нагрузке на уровни фосфатов.

Все отмеченные цели и задачи были успешно реализованы и сформулированы в виде положений, выносимых на защиту. Полученные результаты являются принципиально новыми и образуют основу комплексного подхода к биофизическим исследованиям головного мозга,

позволяющего выдвинуть и обосновать гипотезу о снижении энергозатрат под влиянием нагрузки на ранней стадии шизофрении. Важным достижением является применение метода динамической спектроскопии, позволяющей определять локальные концентрации метаболитов в сопоставлении с уровнем оксигенации при нейрональной активности. Впервые был обнаружен целый ряд интересных функциональных проявлений деятельности мозга, характеризующих биомолекулярные признаки шизофренической патологии. Так, например, установлено, что при шизофрении увеличивается скорость поперечной диффузии воды в белом веществе мозолистого тела; снижается величина максимума гемодинамического отклика в премоторной коре мозга; в отличие от нормы на ранней стадии шизофрении при нейроактивации отсутствует снижение концентрации N-ацетиласпартата в моторной коре. В целом же созданный комплексный биофизический подход, который включает согласованный анализ структуры, функциональной гемодинамики и метаболизма мозга, подтвердил гипотезу о снижении энергозатрат в ответ на нагрузку в стимулированных зонах мозга на ранней стадии шизофрении.

Значительным достоинством диссертации является применение локальной ЯМР спектроскопии как опции МРТ сканера. Это позволяет параллельно морфологическому МРТ сканированию снимать дифференциальный метаболический портрет тканей головного мозга и анализировать функциональную гемодинамику в стимулированных зонах мозга. Именно эта методика дала возможность получить целый букет новых выводов о нейрональных процессах у пациентов с признаками ранней стадии шизофрении. Так, впервые удалось установить, что развитие шизофрении вызывает повреждение аксонов, сопровождаемое демиелинизацией в мозолистом теле и каналах кортикоспинальных путей мозга человека. Тем самым открывается перспектива выполнения адресных терапевтических воздействий.

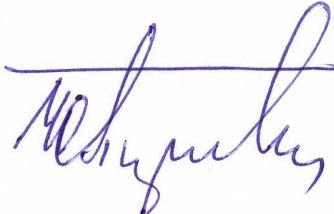
В качестве замечаний к данной работе можно сказать следующее.

1. Изучение микроструктурных, метаболических и функциональных особенностей головного мозга не сопровождалось естественным для МРТ исследованием возможных морфологических отклонений в макроскопической структуре отделов головного мозга у пациентов с шизофренической патологией, что также может быть характерным признаком не только существующей у пациента патологии, но и предрасположенности к ней здоровых индивидуумов с учетом психических проявлений у родственников-пробандов.
2. На мой взгляд, недостаточно проанализированы очень важные явления демиелинизации. В работе утверждается, что затравочным механизмом демиелинизации является повреждение аксонов, хотя существуют модели и обратного характера, согласно которым, напротив, повреждение миелиновой оболочки приводит к разрыву аксонов и нарушению информационных связей в головном мозге, являясь причиной психических и нейродегенеративных заболеваний.
3. Имеются небольшие огрехи в оформлении диссертации и автореферата. Так, в списке терминов и сокращений первые буквы в аббревиатурах СЕ и GE взяты из кириллицы (Спин, Градиент), а вторые являются латинскими буквами из слова Echo. В этом смысле сокращение ЭП (ЭхоПланарный) является более корректным. Что касается автореферата, то он, в полной мере отражая содержание диссертации, имеет отличную от нее структуру – диссертация разделена на 5 глав, тогда как в автореферате сначала идет описание пяти частей исследования, а затем дается изложение Глав 3-5. Так что непонятно, соответствует ли описание пяти частей исследования в автореферате содержанию неназванных первых двух глав диссертации или же отражает только главу 2, несколько по-иному структурированную в диссертации.

Указанные недостатки не являются принципиальными и ни в коей мере не снижают высокую оценку диссертационной работы. Несмотря на

небольшие структурные погрешности автореферат полностью отражает содержание и выводы диссертации. Считаю, что диссертация М.В.Ублинского «ЯМР *in vivo* как метод исследования биохимических и биофизических процессов головного мозга человека в норме и психопатологии (на примере шизофрении)» выполнена на высоком научном уровне, отражена пятью публикациями в авторитетных рецензируемых журналах и удовлетворяет всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 03.01.02 - Биофизика, так что ее автор Максим Вадимович Ублинский безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Официальный оппонент Пирогов Юрий Андреевич,
доктор физ.-мат. наук, профессор, профессор
кафедры фотоники и физики микроволн
физического факультета ФГБОУ ВО
МГУ имени М.В.Ломоносова



Ю.А. Пирогов

Адрес: Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы,
д. 1., МГУ, стр. 2, физический факультет.
Тел. (495) 939-36-10; e-mail: yuri937@gmail.com
Пирогов Юрий Андреевич

Подпись профессора Пирогова Юрия Андреевича УДОСТОВЕРЯЮ:

Декан физического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

Профессор



Н.Н.Сысоев

« 19 » октября 2016 года

