

«УТВЕРЖДАЮ»

Исполняющий обязанности
директора Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института
биофизики клетки РАН,
доктор биологических наук,
О.С. Моревков

30 сентября 2016 года

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно - практической ценности диссертации Ублинского Максима Вадимовича на тему «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.

Актуальность темы выполненной работы. Проблема распознавания психопатологий на ранних стадиях, до того, как начинаются серьезные психические проблемы у пациента, и разработка новых подходов и способов их предотвращения и купирования представляет в настоящее время одно из магистральных направлений современных медико-биологических исследований. В этой связи диссертационная работа Ублинского Максима Вадимовича «ЯМР in vivo как метод исследования биохимических и биофизических процессов головного мозга человека в норме и психопатологии (на примере шизофрении)», посвященная созданию новых подходов к прижизненным исследованиям биофизических механизмов, позволяющих выявить структурные, функциональные и метаболические особенности локальных зон мозга при нейроактивации и в состоянии покоя в норме и на ранних стадиях шизофрении, представляется актуальной и своевременной.

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, неврологические и психические заболевания по числу больных и финансовым затратам на лечение и реабилитацию в ближайшие 10–15 лет переместятся на первое место, опередив сердечно-сосудистую и онкологическую патологии. Таким образом, решение комплекса проблем (диагностики, лечения, профилактики, реабилитации), связанных с заболеваниями центральной и периферической нервной системы, являющихся одним из ключевых социальных приоритетов государства, позволят в целом улучшить показатели заболеваемости, смертности и инвалидизации населения, увеличить

продолжительность и качество жизни, а также снизить общие затраты на здравоохранение [Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2012 N 2580-р "Об утверждении Стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025 года"]. В настоящее время распространенность только тяжелых патологических форм шизофрении составляет более 1% населения независимо от этнической принадлежности, пола, особенностей страны, культуры, климатических, географических, социальных и других условий. Шизофрению называют также социально-дезадаптирующим расстройством, ущерб от которого, связанный только с утратой трудоспособности весьма значителен. Причины возникновения заболевания до сих пор окончательно не выяснены. В этиологии заболевания очевидную роль играет нарушение обмена ряда нейромедиаторов, и природа такой дисфункции неясна. Генетическая предрасположенность также имеет место, но ее вклад не превышает 50 %. Одно из направлений исследования шизофрении - анализ морфологических изменений в головном мозге, поскольку очевидно, что при данном заболевании наряду с процессами синаптической передачи и рецепторной активности изменения претерпевает и структура нервных клеток, волокон и некоторых отделов мозга. Поиск анатомических изменений головного мозга - одна из составляющих данных исследований. Метод неинвазивного и биологически безопасного ЯМР, используемый соискателем в работе, обеспечивает уникальную возможность исследовать анатомическую структуру, гемодинамику, микроструктуру и обменные процессы в выбранных зонах мозга *in vivo*.

Достоверность и новизна результатов диссертации и выводов.

Диссертационная работа изложена на 130 страницах печатного текста, иллюстрирована 6 таблицами, 37 рисунками и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты работы, их обсуждение и выводы, список цитированной литературы, состоящий из 185 источников (в том числе, 19 отечественных публикаций).

Во введении автор на основе краткого анализа данных литературы формулирует цели и задачи исследования, приводит основные положения, выносимые на защиту, а также обстоятельно обосновывает научную новизну работы, ее теоретическую и практическую значимость. Обзор литературы написан достаточно подробно и свидетельствует о том, что автор свободно ориентируется в научных публикациях по изучаемой теме. Исследования проводились в двух больших независимых группах людей мужского пола, одна из которых служила контролем, вторая – группа пациентов с диагнозом шизофрения. Всего автором проведено пять логически связанных серий исследований. Полученные в работе результаты свидетельствуют о том, что автором оценены особенности метаболизма в области ДЛПФК у больных на ранней стадии шизофрении и значительно расширены тем самым единичные знания о нарушении метаболизма мозга при данном типе заболевания; выявлена

структурная дезорганизация миелиновой оболочки и начальный процесс нарушения целостности белого вещества головного мозга при ранних признаках заболевания; оценен гемодинамический отклик у первично диагностированных больных шизофренией при предъявлении аудиостимула и на его фоне с помощью нового разработанного подхода – динамической спектроскопии проанализирована динамика протонсодержащих метаболитов в моторной коре. В конечном итоге с учетом сравнительных данных, полученных при нейростимуляции зрительной коры сделан ключевой вывод о снижении энергозатрат в активированных нагрузкой зонах мозга на ранней стадии шизофрении, что, по мнению автора может быть следствием нарушения энергозависимого транспорта основного возбуждающего нейромедиатора глутамата.

В обсуждении автор умело сопоставляет полученные данные с данными литературы. Особого внимания заслуживает составленная автором заключительная интегративная схема, которая обобщает результаты работы и дает наглядное представление о предполагаемых узлах нарушения энергетического обмена при шизофрении.

Таким образом, впервые с помощью *in vivo* метода ЯМР, разработан новый разносторонний подход для комплексного анализа структуры, функции и метаболизма головного мозга, позволивший получить принципиально новую информацию о нарушениях биофизических механизмов на ранней стадии шизофрении.

Для количественной оценки результатов применены соответствующие программы, в том числе оригинальные и адекватные методы статистической обработки.

Анализ результатов, проиллюстрированных многочисленными рисунками и таблицами, свидетельствует о достоверности и новизне полученных данных, а научные положения и выводы, сформулированные в работе, убедительны и полностью обоснованы.

Ценность проведенной работы для науки и практики, пути использования ее результатов.

Представленные диссертантом результаты дополняют наши знания о шизофрении - социально значимого психическом заболевании, сопровождающимся нарушением метаболизма и могут быть рекомендованы для включения в соответствующие учебные пособия, а также использованы в курсах лекций, читаемых студентам высших учебных заведений биологического и медицинского профиля. Кроме того, эти результаты указывают на перспективу практического использования ЯМР *in vivo* для диагностики ранней стадии шизофрении.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности.

Содержание диссертации, так же, как и степень ее завершенности, заслуживают положительной оценки.

Опубликование основных результатов диссертации в научной печати.

Результаты исследования достаточно полно отражены в 5 статьях, опубликованных в журналах, рекомендуемых ВАК. Полученные данные доложены на международных и отечественных научных конференциях, список докладов на которых в реферате, к сожалению, не конкретизирован.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Замечания и рекомендации.

Из общих замечаний: к недостаткам работы можно отнести отсутствие в автореферате списка сокращений, который есть в тексте самой диссертации, что безусловно затрудняет его прочтение, а по ходу автореферата некоторые сокращения остаются не расшифрованными. В работе встречаются стилистические погрешности, орфографические ошибки.

Относительно первого вывода работы вопрос следующий – что автор конкретно подразумевает под «повреждением аксонов», которое предшествует демиелинизации? Второе, известно, что нарушение метаболизма мозга наблюдается, например, и при эпилепсиях, в связи с этим вопрос - насколько специфичным является метод для оценки ранней стадии шизофрении и могут ли используемые автором методические подходы быть применимы и к оценке других психопатологий?

Высказанные замечания не снижают общий высокий научный и методический уровень диссертационной работы Ублинского М.В. Данная работа является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором предложена методика, имеющая важное значение для экспериментальной физиологии и клинической медицины, а именно получены новые фундаментальные знания, в частности, по использованию функции гемодинамического ответа в моторной коре мозга на короткие единичные стимулы для ранней диагностики шизофрении, а также данные, оценивающие этот вид психического расстройства как гипометаболический фактор в функционировании мозга человека.

Все вышесказанное позволяет считать, 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)», выполненная под руководством доктора биологических наук Н.А. Семеновой, является законченным самостоятельным научным исследованием, содержащим важные в теоретическом и практическом отношении выводы. По актуальности поставленных задач, оригинальности методических подходов, объему и новизне полученного материала, фундаментальности сделанных обобщений и дальнейшей перспективности работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым

к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

Отзыв утвержден на совместном заседании лаборатории механизмов природных гипометаболических состояний и лаборатории криоконсервации и гипобиоза ИБК РАН, протокол № 3 от 29 сентября 2016 г.

Кандидат биологических наук,
заведующий лабораторией механизмов
природных гипометаболических состояний,
заместитель заведующего лабораторией
криоконсервации и гипобиоза
ФАНО России,
ФГБУН Институт биофизики клетки
Российской академии наук

С.у.

Надежда Михайловна Захарова

Адрес организации:
142 290 Московская область,
г. Пущино, ул. Институтская, 3
ИБК РАН
Тел. (4967) 73-05-19
Факс (4967) 33-05-09
e-mail: admin@icb.psn.ru
30.09.2016 г.



Подпись

Н. М. Захаровой

ав. зам.

30.09.16