

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

МАНЖУРЦЕВ АНДРЕЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ

**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ НА
ЯДРАХ ^1H И ^{31}P В ИССЛЕДОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ
ОТВЕТОВ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА НА ЗРИТЕЛЬНУЮ
СТИМУЛЯЦИЮ И ГИПЕРБАРИЧЕСКУЮ
ОКСИГЕНАЦИЮ**

Специальность 03.01.02 – «Биофизика»

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Москва 2019

Работа выполнена в Институте биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, г. Москва и в Научно-исследовательском институте неотложной детской хирургии и травматологии департамента здравоохранения города Москвы

Научный руководитель

Семенова Наталия Александровна,
доктор биологических наук.

Официальные оппоненты

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

Латанов Александр Васильевич
доктор биологических наук, профессор,
заведующий кафедрой высшей нервной
деятельности биологического факультета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»

Савелов Андрей Александрович
кандидат физико-математических наук,
старший научный сотрудник Федерального
государственного бюджетного учреждения
науки Института «Международный
томографический центр» Сибирского отделения
Российской академии наук

Защита диссертации состоится 12 сентября 2019 года в 17.00 часов на заседании диссертационного совета МГУ.01.04 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2, Физический факультет МГУ, ЦФА.

E-mail: info@physics.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова и на сайте ИАС «ИСТИНА»:
https://istina.msu.ru/dissertation_councils/councils/28357490/

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета МГУ.01.04, кандидат технических наук Сидорова А.Э.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Проблема связи метаболизма и биологической функции – одна из ключевых в современных представлениях о живых системах. Возможность приблизиться к решению этой проблемы определяется тем, насколько полно мы можем описать биофизические и биохимические процессы, происходящие в мозге при его функционировании – в состоянии покоя и в условиях стимуляции. В качестве стимуляции могут использоваться локальная нейрональная активация и гипербарическая оксигенация (ГБО), оказывающая генерализованное воздействие избытком кислорода при повышенном давлении.

Методы, основанные на явлении ядерного магнитного резонанса (ЯМР), а именно, магнитно-резонансная томография (МРТ) и функциональная МРТ (фМРТ) предоставляют уникальную возможность визуализировать внутреннюю структуру головного мозга, выявить зоны нейронального возбуждения, а также оценить активность нейрональных сетей. Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) – единственный в настоящее время метод, который позволяет *in vivo* измерять внутриклеточные концентрации ряда метаболитов, присутствующих в локальных зонах мозга в покое и под влиянием исследуемых воздействий. Совокупность данных, получаемых перечисленными методами, создаёт основу для понимания биофизических и биохимических механизмов функционирования мозга человека, что обеспечивает актуальность настоящего исследования.

В последнее десятилетие МРС при нейроактивации выделилась в новую самостоятельную область ЯМР *in vivo* – функциональную МРС (фМРС). Важнейшей частью настоящей работы явилась оценка влияния нейростимуляции на концентрацию основных нейромедиаторов: возбуждающего (глутамата) и тормозного (γ -аминомасляной кислоты), и на обменные процессы, сопровождающие нейроактивацию. Без этого невозможно проанализировать механизмы обеспечения нейротрансмиссии через цикл нейромедиаторов, который является основным метаболическим процессом их оборота и представляет собой важнейший путь связи нейронов и астроцитов.

Эту фундаментальную задачу необходимо решать и в применении к прикладным исследованиям. В медицине в настоящее время широко распространены магнитные поля томографов не более 3 Тл. МР спектры мозга человека, полученные в этих полях, не имеют разрешенных сигналов нейромедиаторов, что обуславливает актуальность

создания новых и доработки уже существующих методик получения этих сигналов. Для получения информации о фосфатном обмене необходима оптимизация отношения сигнал/шум ^{31}P МР спектров мозга человека. До настоящего времени не охарактеризованы зависимости этого отношения от влияющих на него параметров: задержка на релаксацию и длительность применения ядерного эффекта Оверхаузера.

Нейроактивация вызывает локальный рост потребления O_2 и основного энергетического субстрата – глюкозы [1]. Другое воздействие, вызывающее стимуляцию потребления кислорода и глюкозы – это ГБО. Данный терапевтический метод исследован исключительно с клинической точки зрения (эффективность, токсичность), что делает актуальной задачей выявление прямого влияния данного воздействия на метаболизм мозга с помощью методов ЯМР *in vivo*. Исследование церебрального фосфатного обмена при ГБО внесет существенный вклад в понимание механизмов активации энергетического метаболизма для обеспечения биологической функции. Изучение влияния ГБО на функциональную активность нейрональных сетей и метаболизм в узлах этих сетей представляется прямым путем для получения данных о связи метаболизма и функции.

Степень разработанности темы. В литературе имеется всего около 30 исследований, посвященных влиянию нейроактивации на уровни глутамата в локальных структурах мозга. В большей части этих работ авторы не смогли разделить сигналы глутамата и глутамина. Не более десятка работ из этих исследований проведены на томографах с напряженностью магнитного поля 7 Тл, и они дают противоречивые результаты об изменениях концентраций глутамина, аспартата и γ -аминомасляной кислоты при нейроактивации. Нет исследований, посвященных разработке протоколов оптимизации ^{31}P МРС мозга человека на клинических томографах. Влияние сеанса гипербарической оксигенации на метаболизм мозга и активность нейрональных сетей состояния покоя не изучено.

Цель диссертационного исследования. Определить *in vivo* биофизические механизмы метаболических ответов локальных структур мозга человека на нейроактивацию и гипербарическую оксигенацию. Для достижения указанной цели поставлены следующие **задачи**:

1. Оценить влияние постоянной видеостимуляции на локальные концентрации глутамата, глутамина, γ -аминомасляной кислоты, N-ацетиласпартата, аспартата и

макроэргических фосфатов (креатинфосфата и АТФ), проанализировать возможные изменения активности цикла нейромедиаторов, вовлеченность тормозного нейромедиатора в процесс нейроактивации, динамику участников метаболизма N-ацетиласпартата.

2. Оптимизировать методику проведения ^{31}P магнитно-резонансной спектроскопии головного мозга человека для исследования энергетического или фосфолипидного метаболизма.

3. Используя найденные оптимальные параметры ^{31}P МРС определить влияние гипербарической оксигенации на уровни макроэргических фосфатов в мозге человека.

4. Используя функциональную МРТ в состоянии покоя оценить воздействие гипербарической оксигенации на активность основной сети пассивного режима работы мозга человека. Определить сдвиги метаболизма в узлах сети пассивного режима работы мозга человека в связи с ее активностью.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования является метаболизм головного мозга человека *in vivo*. Предметом исследования являются изменения концентраций нейромедиаторов, основных метаболитов, а также функциональной активности мозга человека в ответ на различные воздействия.

Научная новизна

1. Впервые выявлен рост концентрации глутамината в активированной зрительной коре и обнаружена активация цикла нейромедиаторов при постоянной видеостимуляции. Впервые для исследования влияния нейроактивации на метаболизм коры мозга человека применена методика усреднения спектров с различными временами эха (TE-averaged PRESS).

2. Впервые с помощью импульсной последовательности MEGA-PRESS измерены концентрации γ -аминомасляной кислоты и аспартата *in vivo* в коре мозга человека в поле 3 Тл при нейроактивации.

3. Впервые определены оптимальные параметры модифицированной последовательности Image-Selected InVivo Spectroscopy для ^{31}P МРС головного мозга, позволяющие «прицельно» исследовать энергетический или фосфолипидный метаболизм на клиническом томографе с напряженностью магнитного поля 3 Тл.

4. Впервые с помощью методики ^{31}P МРС, оптимизированной для исследования уровней макроэргов, продемонстрирован сдвиг в энергетическом обмене (снижение

уровня креатинфосфата) и увеличение уровня никотинамидадениндинуклеотида в мозге в ответ на гипербарическую оксигенацию.

5. Впервые с помощью функциональной МРТ в состоянии покоя обнаружено увеличение коррелированной активности узлов сети пассивного режима работы мозга. С помощью ^1H МРС впервые выявлено снижение концентрации N-ацетиласпартата в этих узлах после сеанса гипербарической оксигенации.

Теоретическая и практическая значимость работы

Значимость прижизненных измерений концентраций метаболитов, в том числе глутамата и глутамина, определяется необходимостью получать точные количественные оценки в исследованиях нейрохимии *in vivo* мозга человека в покое и при нейроактивации. Измерение концентраций глутамата, глутамина и γ -аминомасляной кислоты позволяет выявить роль цикла нейромедиаторов и баланса возбуждение – торможение в механизмах нейроактивации в норме и патологии.

Новые методики регистрации и обработки спектров, использованные в настоящей работе, значительно расширили возможности томографов с напряженностью постоянного магнитного поля 3 Тл для исследований метаболизма в норме и патологии. Это особенно важно для прикладных и фундаментальных медицинских приложений.

Оптимизация ^{31}P МРС позволила эффективно проводить *in vivo* исследования энергетического и фосфолипидного обмена мозга человека в полях 3 Тл, что необходимо в условиях клиники. Прямое наблюдение важнейшего пути метаболизма – энергетического обмена – обладает высокой научной значимостью, поскольку этот метаболический путь обеспечивает все энергозависимые процессы живых систем, в том числе, нейротрансмиссию. Оптимизация параметров ^{31}P МРС для исследования фосфомоно- и фосфодиэфиров имеет большое практическое значение для оценки прогрессирования опухолевых процессов.

Впервые выявленное влияние гипербарической оксигенации на метаболизм мозга и работу нейрональных сетей состояния покоя количественно описывают воздействие ГБО на функциональную активность нейрональных сетей и раскрывают механизмы метаболического ответа мозга человека на избыток кислорода под давлением. Это открывает перспективу создания методов мониторинга терапевтической эффективности ГБО.

Методология диссертационного исследования. В работе использованы следующие экспериментальные методы: ^1H и ^{31}P ЯМР *in vivo*, функциональная магнитно-резонансная томография, квантовомеханическое моделирование. Использование статистических методов исследования позволило установить достоверность полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту.

1. Длительная активация зрительной коры характеризуется не только повышением концентрации возбуждающего нейромедиатора (глутамата), но и снижением концентрации тормозного (γ -аминомасляной кислоты). Зрительная стимуляция увеличивает концентрацию глутамина в зрительной коре, активирует цикл нейромедиаторов и инактивирует синтез аспартата. Энергозатраты, возникающие при нейроактивации, компенсируются путем активации креатинкиназной системы.

2. Оптимальные параметры импульсной последовательности Image-Selected InVivo Spectroscopy (задержка на релаксацию и длительность применения ядерного эффекта Оверхаузера) для ^{31}P МРС головного мозга человека значительно отличаются в зависимости от предмета исследования (концентрации участников фосфолипидного обмена или участников энергетического метаболизма).

3. Дополнительные энергозатраты на активацию синтеза никотинамидадениндинуклеотида и усиление функциональной связанности между двумя узлами основной сети пассивного режима работы мозга после гипербарической оксигенации компенсируются путем расходования креатинфосфата и инактивации синтеза N-ацетиласпартата.

Степень достоверности. Достоверность результатов настоящего исследования подтверждается использованием адекватных экспериментальных и статистических методов.

Личный вклад автора

Автор лично проводил анализ литературных данных, участвовал в постановке задач исследования, в планировании эксперимента, в получении, обработке и анализе результатов, формулировке выводов, в подготовке публикаций и докладов на научных конференциях.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 5 статей в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах Web of Science, Scopus, RSCI.

Апробация работы. Результаты работы представлены на 14 международных и всероссийских конференциях (21 публикация в сборниках тезисов).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, содержащих обзор литературных данных, материалы исследования, результаты и их обсуждение, заключения, приложения и списка литературы. Работа изложена на 137 страницах, включает 5 таблиц и 42 рисунка. Список литературы содержит 191 наименование.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** рассмотрена актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи исследования, показаны практическая значимость и научная новизна работы.

Первая глава содержит обзор литературы. Представлены физические основы явления ЯМР, основные положения метода ЯМР спектроскопии *in vivo*, способы локализации чувствительного объема, отнесение сигналов в ^1H и ^{31}P спектрах мозга. Изложены, полученные на основании данных МРС мозга в покое и результатах ^1H фМРС, современные представления о метаболизме *in vivo* основных нейромедиаторов, а также о функционировании цикла нейромедиаторов. Представлены результаты ^{31}P МРС исследований энергетического обмена мозга *in vivo* в покое и в условиях нейроактивации. Описан метод гипербарической оксигенации – 100% O_2 при повышенном давлении, его терапевтические эффекты и влияние на уровни метаболитов в мозге экспериментальных животных. Рассмотрены принципы функциональной МРТ в состоянии покоя и результаты фМРТ исследования основной сети пассивного режима работы мозга (СПРР). Приведены сведения о связи когнитивных нарушений со снижением активности СПРР.

Рассмотрены методические проблемы, возникающие при исследовании цикла нейромедиаторов, обусловленные перекрытием сигналов в протонных спектрах и сложности исследования фосфатного метаболизма, сопряженные с низким соотношением сигнал/шум (*SNR*). Описаны физические принципы спин-спинового взаимодействия и ядерного эффекта Оверхаузера, представлены результаты

исследований по увеличению SNR ^{31}P МРС спектров мозга человека *in vivo*. Приведены принципы работы импульсной последовательности MEGA-PRESS, использующей спектральное J -редактирование для разделения перекрывающихся сигналов γ -аминомасляной кислоты (*GABA*) и аспартата (*Asp*). Рассмотрена проблема разделения сигналов глутамата (*Glu*) и глутамина (*Gln*) в ^1H МРС спектрах мозга человека и способы её решения.

Вторая глава содержит описание материалов и методов исследования. Работа выполнена на клиническом МРС томографе Philips Achieva 3T. Исследование разделено на три этапа. *Первый* этап посвящен фМРС с предъявлением зрительного стимула (мерцающая с частотой 8 Гц шахматная доска) в четырёх группах здоровых добровольцев, по 17 человек в каждой, средний возраст 25 ± 7 лет. Использована головная приемная катушка SENSE для ^1H МРС и $^{31}\text{P}/^1\text{H}$ «bird-cage» для ^{31}P фМРС. Зрительную стимуляцию предъявляли с помощью демонстрационного монитора и зеркала. Вслед за МРС в покое выполняли МРС при стимуляции. Спектроскопический воксель размером $20\times 40\times 30$ мм располагали в зрительной коре (рис. 1) по данным T_1 -взвешенных изображений.

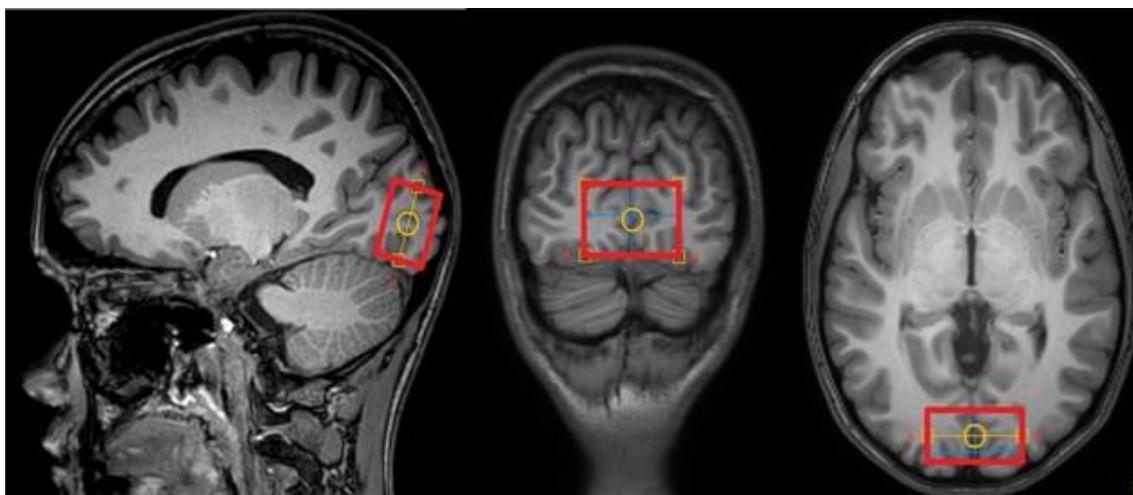


Рис. 1. Расположение спектроскопического вокселя в зрительной коре.

Сигнал *GABA* без вклада макромолекул получали, используя импульсную последовательность (ИП) MEGA-PRESS [2] с параметрами: время эха $TE = 80$ мс, задержка на релаксацию $TR = 2$ с, число накоплений $NSA = 288$, редактирующие импульсы длительностью 20 мс применяли на химическом сдвиге $(\delta)_\oplus = 1,5$ м.д. в \oplus сериях и $\delta_\ominus = 1,9$ м.д. в \ominus -сериях. Время накопления спектра – 9 мин 52 с.

Для разделения сигналов *Glu* и *Gln* впервые в фМРС использовали пошаговое увеличение TE с последующим усреднением спектров – TE averaged PRESS (TE_{avg}) [3].

Накапливали по 16 спектров с $TE = 35, 45, \dots, 185$ мс, суммарное $NSA = 256$, $TR = 2$ с. Время накопления одного спектра TE_{avg} составляло 8 мин 48 с.

Сигнал Asp регистрировали с помощью ИП MEGA-PRESS с параметрами [4]: $TE=90$ мс, $TR=2$ с, $NSA=288$, редактирующие импульсы длительностью 27 мс применяли на $\delta_{\oplus} = 3,89$ м.д. в \oplus -сериях и $\delta_{\ominus} = 5,21$ м.д. в \ominus -сериях. Время накопления – 9 мин 52 с.

Во всех протонных спектрах регистрировали сигнал неподавленной воды (H_2O_{ref}).

Для ^{31}P фМРС применяли ИП 2D ISIS [5] с параметрами: $TR = 1,2$ с, $NSA = 24$, угол поворота вектора суммарной намагниченности $FA = 35^\circ$. Время накопления – 6 мин 12 с.

Обработку спектров $GABA$ проводили в программе Gannet на базе MATLAB. Определяли интенсивности сигналов $GABA$, Glx и H_2O_{ref} .

Для обработки спектров TE_{avg} применяли программу LCMoDel, использующую для аппроксимации спектральных линий модельные или полученные на фантоме данные. Для создания набора этих данных написали программу на базе пакета FID-A в MATLAB, с помощью которой используя квантовомеханическое моделирование получали и усредняли эталонные спектры всех метаболитов в мозге человека при TE от 35 до 185 мс. Моделирование учитывало все виды взаимодействия между протонами отдельных групп в молекулах. Значения констант J и химических сдвигов взяты из [6].

Результаты обработки спектров TE_{avg} – интенсивности NAA , Glu , креатина (tCr), холинсодержащих соединений (Cho), миоинозитола (mI) и суммарного $Glu+Gln=Glx$. Из спектров TE_{avg} в покое сохраняли в отдельный файл спектры с $TE = 35$ мс, которые обрабатывали в LCMoDel и в дальнейшем применяли для определения абсолютных концентраций метаболитов ($[NAA]$, $[tCr]$, $[Cho]$, $[mI]$ и $[Glx]$). Аналогично обрабатывали усредненные спектры с $TE = 135$ и 145 мс для определения концентрации лактата ($[Lac]$).

Спектры Asp обрабатывали в jMRUI 5.2, алгоритм AMARES. Получали интенсивности резонансов Asp и H_2O_{ref} . \ominus -серии MEGA-PRESS спектров Asp и $GABA$ являются стандартными PRESS спектрами, т.к. селективные импульсы на $\delta = 5,21$ м.д. и $\delta = 1,5$ м.д. не меняют вида спектра в диапазоне $\delta = 1,9-4$ м.д. С помощью программы для MATLAB, \ominus -серии собирали в отдельные спектры ($PRESS_{Asp}$ и $PRESS_{GABA}$), их обрабатывали в LCMoDel, определяли интенсивности NAA и tCr .

Обработку ^{31}P МРС производили в jMRUI 5.2, в AMARES. Результатом обработки спектров ^{31}P стали интенсивности резонансов фосфомоноэфиров (*PME*), неорганического фосфата (*Pi*), фосфодиэфиров (*PDE*), креатинфосфата (*PCr*), фосфатных групп аденозинтрифосфата – γ -*ATP*, α -*ATP*, β -*ATP* и значение внутриклеточного *pH* (формула 1):

$$pH = 6.77 + \log\left(\frac{\delta_{Pi} - 3.29}{5.68 - \delta_{Pi}}\right), \quad (1)$$

где δ_{Pi} – значение химического сдвига резонанса *Pi* относительно *PCr*.

Эффекты нейроактивации определяли сравнением параметров *GABA/Cr*, *Glx/Cr*, *Glu/Cr*, *Gln/Cr*, *Asp/Cr*, *NAA/Cr*, *PCr* и β -*ATP* до стимуляции и во время неё.

Статистическую обработку проводили в программе STATISTICA 12. Алгоритм оценки статистической достоверности: проверка нормальности распределения и применение t-критерия Стьюдента для связанных выборок в случае нормального распределения, или критерия Уилкоксона для связанных выборок в противном случае. Пороговый уровень достоверности $p < 0,05$.

Абсолютные концентрации рассчитывали для ^1H метаболитов, вводя поправки на парциальные объемы серого (*CB*), белого вещества (*BB*) и цереброспинальной жидкости (*ЦСЖ*), и релаксацию метаболитов. Доли *CB*, *BB* и *ЦСЖ* в вокселе определяли в MATLAB, используя пакет SPM 12. Так как T_2 *Glu* и *Gln* в зрительной коре в поле 3 Тл одинаковы [7], [*Glu*] и [*Gln*] в покое рассчитывали из [*Glx*], найденного по данным спектров с $TE = 35$ мс, и соотношения *Glu/Gln* вычисленного по данным спектров TE_{avg} . Для расчета [*GABA*] и [*Asp*] интенсивность резонансных линий корректировали на модуляцию интенсивности за счет рефокусировки *J*-эволюции [8]. Абсолютные концентрации метаболитов при стимуляции определяли путем домножения абсолютных концентраций, измеренных в покое, на относительные изменения при активации.

Второй этап посвящен оптимизации метода ^{31}P МР спектроскопии мозга человека *in vivo*. Участвовало 11 добровольцев, средний возраст 29 ± 10 лет. Использовали $^{31}\text{P}/^1\text{H}$ «bird-cage» катушку. Воксель ^{31}P МРС размером 80x60x60 мм размещали так, чтобы он максимально захватывал ткань мозга. Для локализации использовали ИП ISIS с параметрами: $TE = 0,1$ мс, $FA = 35^\circ$. Для увеличения SNR модифицировали ИП ISIS, включая широкополосную развязку от протонов в течение регистрации сигнала и широкополосное облучение протонов для ядерного эффекта

Оверхаузера (ЯЭО) перед возбуждающим ^{31}P импульсом. Схема модифицированной ИП ISIS приведена на рис. 2.

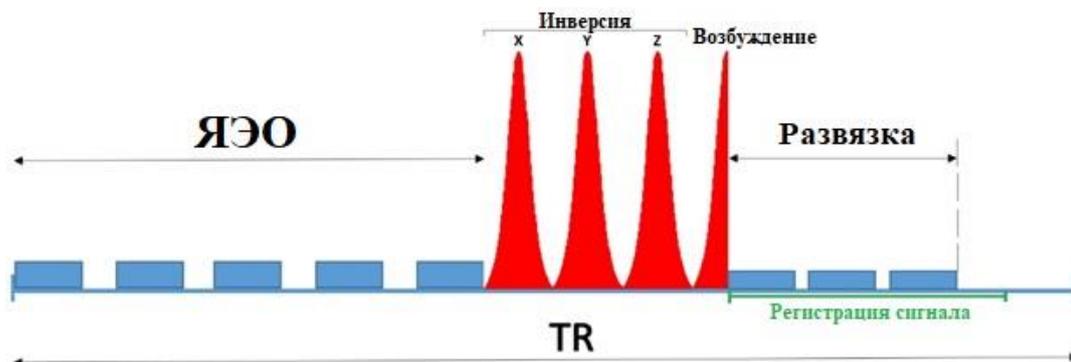


Рис. 2. Схема модифицированной импульсной последовательности ISIS. Здесь Имверсия – инвертирующие РЧ импульсы в присутствии градиентов вдоль X, Y и Z направлений, Возбуждение – возбуждающий РЧ импульс. Синие блоки справа и слева от красных «импульсов» – облучение на протонной частоте.

Спектры обрабатывали в программе Spectroview, анализировали SNR сигналов фосфоэтаноламина (*PE*), фосфохолина (*PC*), *Pi*, глицерофосфоэтаноламина (*GPE*), глицерофосфохолина (*GPC*), неидентифицированных диэфиров (*GPX*), *PCr*, γ -*ATP*, α -*ATP*, никотинамидадениндинуклеотида (*DN*) и β -*ATP*.

Исследование состояло из двух серий. В первой серии оценивали прирост SNR всех резонансных линий за счёт увеличения *TR*, не используя развязку и ЯЭО. Последовательно увеличивали *TR*, *NSA* = 64. Определяли достоверность прироста SNR на 18,4% при увеличении *TR* от 2 с до 3 с, на 13,4 % – от 3 с до 4 с, и на 29,3% – от 2 с до 4 с.

Во второй серии оценивали прирост SNR за счёт ЯЭО. Фиксировали *TR* = 3 с и *NSA* = 64. Варьировали длительность применения ЯЭО (время смешивания): 0, 250, 500, 750, 1000, 1250, 1500, 1750, 2000, 2250, 2500 мс. Устанавливали достоверность различий SNR при временах смешивания, равных 1500 мс и 2500 мс.

Третий этап диссертационной работы посвящен исследованию воздействия ГБО на церебральный энергетический метаболизм, функциональную связанность между узлами основной сети пассивного режима работы мозга (СПРР) и на концентрации протонсодержащих метаболитов.

Исследование в МР томографе проводили перед сеансом ГБО (барокамера Sechrist 3200, атмосфера чистого O_2 , $p=1,2$ атмосферы, время – 50 мин) и сразу после него.

В исследовании фосфатного метаболизма участвовало 17 здоровых добровольцев, средний возраст 35 ± 14 лет. Выбраны параметры ИП ISIS, обеспечивающие наибольший SNR резонансных линий макроэргических фосфатов: $TR = 2$ с, время смешивания ЯЭО = 1500 мс, $NSA = 16$. Расположение спектроскопического объема приведено на рис. 3.

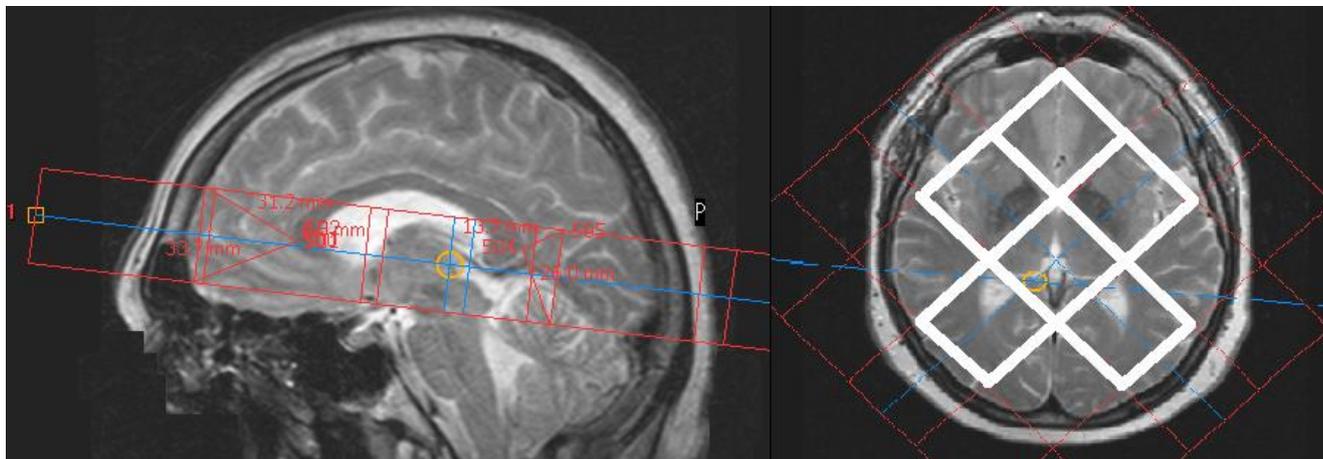


Рис. 3. Расположение спектроскопических вокселей 2D ^{31}P МРС. Спектры из вокселей, выделенных на изображении справа, подвергались обработке.

Спектры из выделенных на рис. 3 вокселей обрабатывали индивидуально в jMRUI, AMARES. Определяли интенсивности PME, Pi, PDE, PCr, γ -ATP, α -ATP и β -ATP, их нормировали на сигнал суммарного фосфора ($\Sigma^{31}\text{P} = \text{PME} + \text{PDE} + \text{Pi} + \text{PCr} + \gamma\text{-ATP} + \alpha\text{-ATP} + \beta\text{-ATP}$) в этом вокселе, также определяли pH_{int} . Сравнивали соответствующие значения до ГБО и после ГБО.

В исследовании концентраций протонсодержащих метаболитов и функциональной связанности между узлами основной сети пассивного режима работы мозга (СПРР) участвовало 12 испытуемых, средний возраст 23 ± 5 лет. Использована головная 32-канальная приемная катушка SENSE. Для фМРТ покоя использовали ИП эхо-планарной визуализации с параметрами: $TE = 30$ мс, $TR = 3$ с, $FA = 90^\circ$, толщина среза = 3 мм, размер вокселя = 2x2 мм, время 4 мин 12 с. Её обработку выполняли в пакете CONN на базе MATLAB. Методом *seed-based* анализа попарно оценивали величину корреляционных связей (β) между узлами СПРР, см. рис. 4. Значения β сравнивали до и после ГБО.

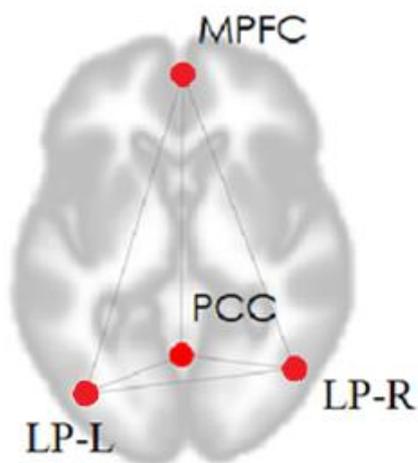


Рис. 4. Узлы сети пассивного режима работы мозга. MPFC – медиальной префронтальной коре, PCC – задняя поясная кора, LP-L – латеральная теменная кора слева, LP-R – латеральная теменная кора справа.

Спектроскопические воксели располагали согласно рис. 5. Регистрацию спектров проводили, используя ИП PRESS с параметрами: $TR = 2$ с, $FA = 90^\circ$, $NSA = 64$ (в WM $NSA = 96$), $TE = 115$ мс и регистрируя сигнал H_2O_{ref} . Накопление спектров в MPFC, PCC и V1 занимало по 2 мин 40 с, в WM – 3 мин 44 с.

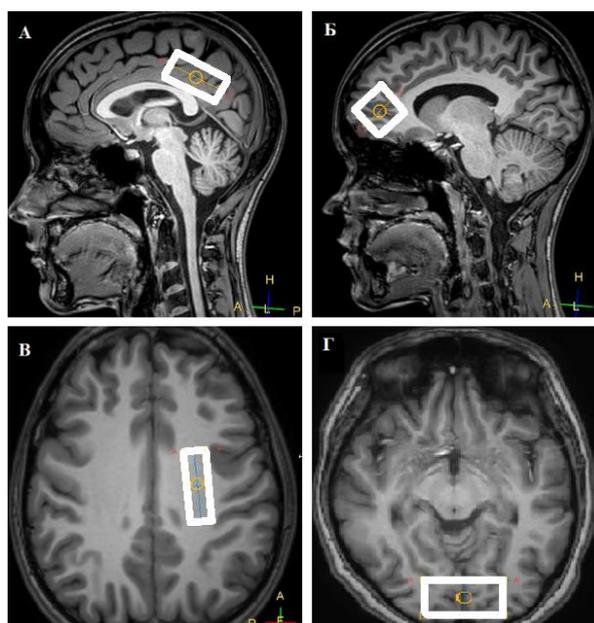


Рис. 5. Расположение спектроскопических вокселей А – в медиальной префронтальной коре (MPFC), 25x25x25 мм, Б – в задней поясной коре (PCC), 40x20x20 мм, В – в субкортикальном белом веществе слева (WM), 35x10x10 мм, Г – в затылочной области (V1), 20x40x30 мм.

Спектры обрабатывали в LCModel, затем вычисляли $[NAA]$, $[tCr]$, $[Cho]$, $[mI]$, $[Glx]$, которые сравнивали до и после ГБО. Вычисляли коэффициенты корреляции между концентрациями метаболитов и долями СВ, БВ и ЦСЖ в вокселях.

Третья глава включает результаты и обсуждение воздействия постоянной видеостимуляции на концентрации нейромедиаторов и метаболитов. Точность

аппроксимации резонансных линий является важнейшим параметром в МРС исследованиях. Поэтому для достижения наилучших результатов при обработке спектров подбирали специальные программы.

Наилучшей для обработки спектров *GABA* оказалась программа Gannet, погрешность аппроксимации не превышала 5% для *Glx* и 8% для *GABA*, что превышает точность результатов, полученных в поле 7 Тл [9]. Для обработки ^{31}P спектров и спектров *Asp* алгоритм AMARES в jMRUI оптимален: погрешность для *Asp* $\leq 7\%$, что сопоставимо со значениями в 7 Тл [9]. Результат обработки спектра TEavg с помощью созданного в настоящей работе набора модельных спектров, приведен на рис. 5. Видно, что аппроксимация спектра *in vivo* практически идеальна.

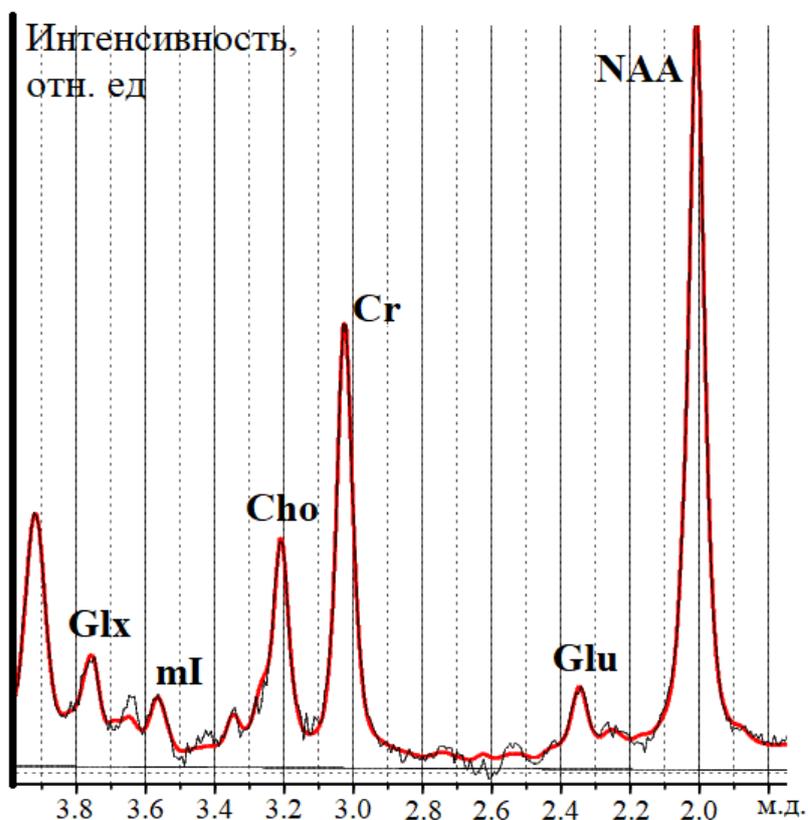


Рис. 6. Типичный спектр TEavg, зарегистрированный в вокселе на рис. 1 (черная линия), и его аппроксимация в программе LCMoDel (красная линия).

Погрешность для *Glu* и *Glx* ≤ 3 и 4% , соответственно, для *NAA* $\leq 1\%$, для *Cr* и *Cho* $\leq 2\%$, *ml* $\leq 8\%$, что сопоставимо со значениями на 7 Тл томографах [9].

Статистически достоверные эффекты видеостимуляции, выявленные в зрительной коре, представлены на рис. 7 и рис. 8.

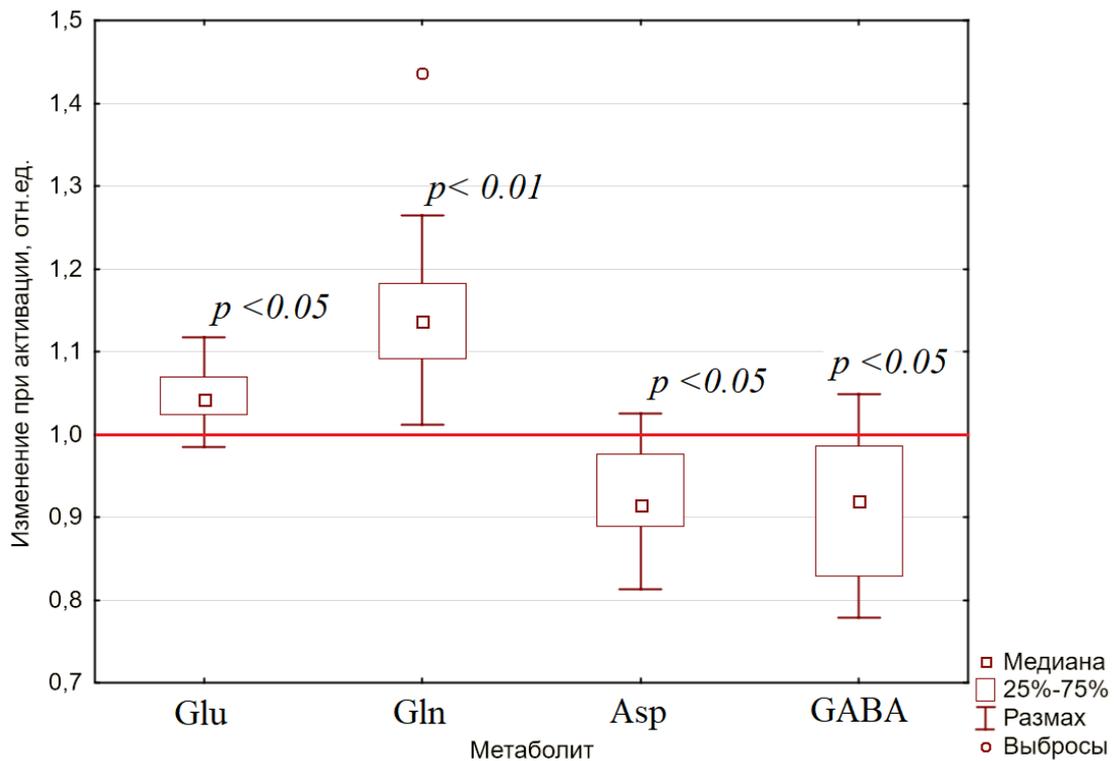


Рис. 7. Относительное изменение концентраций ^1H метаболитов, исследованных в зрительной коре при видеостимуляции.

Видеостимуляция вызывает достоверный рост *Glu* на 4%, рост *Gln* на 13%, снижение *GABA* на 8% и *Asp* на 9%, снижение PCr на 15%. Содержание *Lac*, *NAA*, АТФ и значение *pH* остаются постоянными.

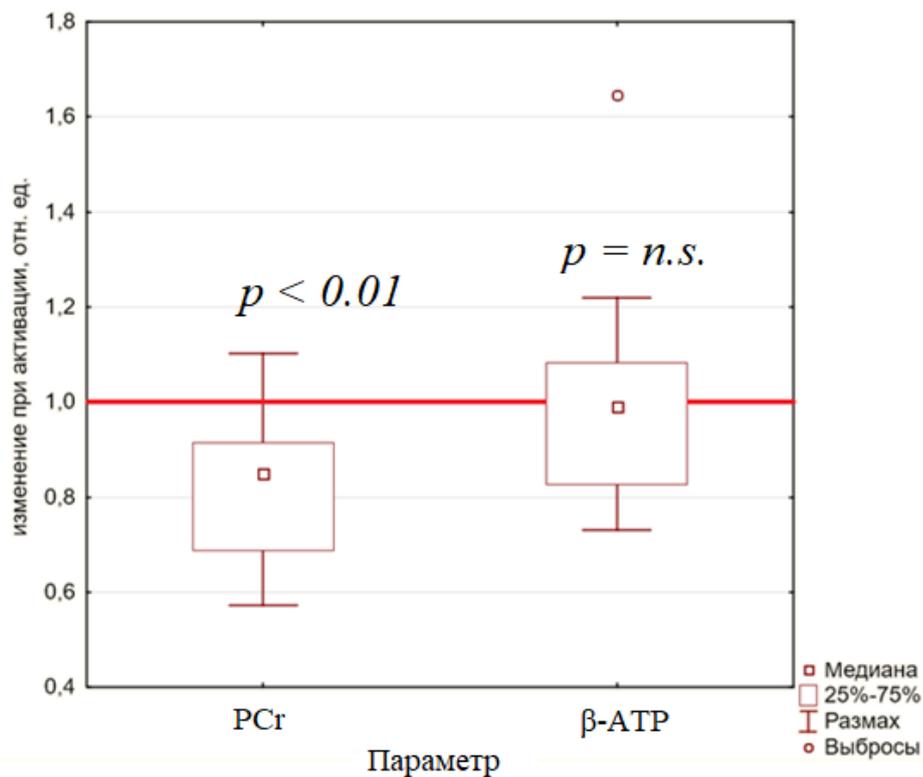


Рис 8. Относительное изменение уровней PCr и АТФ в зрительной коре при видеостимуляции.

Данные значений концентраций ^1H метаболитов, меняющихся при нейроактивации (табл. 1) свидетельствуют об одинаковом в пределах погрешности росте [*Glu*] и [*Gln*] (на $\approx 0,4$ мМ), [*GABA*] снижается на $\approx 0,17$ мМ, [*Asp*] снижается на $\approx 0,19$ мМ.

Таблица 1. Концентрации *Glu*, *Gln*, *GABA* и *Asp* в покое и при видеостимуляции (Медиана \pm кварт. размах)

| Метаболит | Концентрация в покое [мМ] | Концентрация при активации [мМ] |
|-------------|---------------------------|---------------------------------|
| <i>Glu</i> | 10,62 \pm 0,28 | 11,01 \pm 0,31 |
| <i>Gln</i> | 2,51 \pm 0,21 | 2,86 \pm 0,22 |
| <i>GABA</i> | 1,83 \pm 0,15 | 1,66 \pm 0,13 |
| <i>Asp</i> | 1,97 \pm 0,11 | 1,78 \pm 0,13 |

Обнаруженный рост [*Glu*] на 4% согласуется с литературными данными [10]. Данных о влиянии видеостимуляции на [*Gln*] в зрительной коре практически нет, а имеющиеся результаты противоречивы. В отличие от *Glu*, *Gln* полностью вовлечен в цикл нейромедиаторов [11], что позволяет использовать [*Gln*] как меру оценки активности этого цикла [12]. Этот цикл, включающий в себя *Gln*, *Glu* и *GABA*, составляет цикл нейромедиаторов, связывающий нейроны и астроциты.

Выявленный впервые в настоящей работе достоверный рост [*Gln*] в активированной зрительной коре является прямым свидетельством в пользу активации цикла нейромедиаторов, оцениваемой по этому параметру. Увеличение [*Glu*] в активированных церебральных зонах обусловлено активацией потребления глюкозы при стимуляции. Поскольку нейроны не содержат пируват карбоксилазу, они не могут синтезировать *Glu de novo* – он синтезируется в астроцитах, обладающей высокой пируват карбоксилазной активностью [13]. В астроцитах *Glu* превращается в *Gln*, вступающий в цикл нейромедиаторов. Этот путь синтеза *Glu* играет важную роль при активации нейротрансмиссии [14].

Помимо цикла нейромедиаторов, глутамат является основным источником *Asp* [15] и единственным источником *GABA* [16]. Обнаруженное нами одинаковое увеличение [*Glu*] и [*Gln*] в активированной зрительной коре означает, что при нейроактивации количественные соотношения между ними сохраняются, возможно, за счет инактивации синтеза *GABA* и *Asp*, снижение содержания которых мы выявили в активированной зрительной коре.

Аспартат и глутамат являются участниками аспартат-малатного шаттла, основная функция которого – перенос восстановительных эквивалентов из цитозоля в митохондрию одновременно с глутаматом. Аминотрансферазная реакция, связывающая *Asp* и *Glu*, представляет собой важную часть этого процесса [15]. Поэтому можно предполагать, что противоположенное изменение *Asp* и *Glu* при видеостимуляции вызвано смещением внутримитохондриального равновесия $Asp + \alpha\text{-кетоглутарат} \leftrightarrow Glu + \text{оксалоацетат}$ вправо.

Если принять эту гипотезу и учесть, что по нашим данным видеостимуляция увеличивает [*Glu*] и [*Gln*] в равной мере, следует заключить, что концентрация глутамина регулируется концентрацией глутамата. Поскольку *Gln* синтезируется исключительно в астроцитах, вся цепь предполагаемых событий должна разворачиваться в астроцитах. *Gln* транспортируется в нейроны, где превращается либо в *Glu*, либо в *GABA* [16]. Причиной выявленного в нашем исследовании снижения [*GABA*] может быть не только инактивация синтеза, но и полное окисление, поскольку известно, что *GABA* окисляется в нейронах [16].

Выявленное снижение уровня *PCr* и постоянство уровня АТФ в ответ на стимуляцию указывает на активацию креатинкиназной системы, обеспечивающую сохранение гомеостаза АТФ в условиях повышенных энергетических затрат.

Обращает на себя внимание отсутствие изменений концентрации *N*-ацетиласпартата в нашем исследовании. Ответ *NAA* на нейростимуляцию зависит от ее продолжительности и определяется временем выхода метаболических систем мозга на новый стационар [17]. Постоянство [*NAA*] при длительной зрительной стимуляции согласуется с литературными данными [10].

В **четвертой** главе приведены результаты исследования по оптимизации ^{31}P МРС, которое состояло из двух серий. В первой серии оценили, насколько можно снизить TR, не потеряв при этом в сигнале из-за неполной T_1 релаксации ядер ^{31}P . При переходе от TR = 2 с к TR = 3 с для сохранения времени регистрации сигнала придётся снизить NSA на 33,3%, что автоматически снизит SNR на 18,4%. Поэтому большее TR нужно использовать, если прирост SNR какого-либо резонанса превысит это значение. При выборе между TR = 3 с и TR = 4 с большее значение оправданно, если SNR увеличится более чем на 13,4%. Аналогично, при сравнении TR = 2 с и 4 с прирост SNR

должен превысить 29,3%. Значения приростов SNR при изменении TR приведены в табл. 2.

Таблица 2. Медиана прироста SNR в % (в скобках – квартильный размах). * – прирост, достоверно ($p < 0.05$) превышающий порог эффективности.

| Резонанс | TR=3 с vs TR=2 с | TR=4 с vs TR=3 с | TR=4 с vs TR = 2 с |
|-------------------------------|------------------|------------------|--------------------|
| | Порог 18,4 % | Порог 13,4% | Порог 29,3% |
| PCr | 32,6 (7,6)* | 11,0 (4,4) | 48,9 (8,4)* |
| γATP | 14,5 (3,8) | 5,2 (2,9) | 21,2 (3,6) |
| αATP | 11,4 (3,1) | 6,7 (2,1) | 17,1 (6,4) |
| βATP | 13,0 (4,6) | 7,2 (4,1) | 16,3 (4,5) |
| Pi | 33,3 (7,6)* | 12,8 (6,0) | 49,1 (10,5)* |
| PE | 35,1 (9,6)* | 17,7 (4,4)* | 53,2 (11,7)* |
| PC | 29,2 (7,5)* | 21,2 (8,3)* | 40,1 (10,1)* |
| GPE | 37,8 (9,2)* | 23,4 (8,2)* | 58,2 (19,4)* |
| GPC | 38,2 (6,3)* | 12,1 (6,0) | 61,1 (27,8)* |
| GPX | 22,5 (8,7) | 11,1 (6,5) | 34,2 (14,3)* |
| DN | 16,2 (8,9) | 9,1 (7,6) | 24,3 (15,1) |

Из таблицы 2 следует, что $TR = 3$ с эффективнее чем $TR = 2$ с для сигналов *PME*, *PDE*, *PCr* и *Pi*. При увеличении TR до 4 с эффект усиливается для *PE*, *PC* и *GPE*, поэтому $TR = 4$ с следует использовать если необходим максимальный SNR сигналов-участников фосфолипидного обмена (например, в опухолях). Увеличение TR не эффективно для сигналов *ATP* и *DN*, поэтому для анализа интенсивностей резонансов макроэргов следует выбрать $TR = 2$ с. Эта величина не оптимальна для *PCr*, но в большинстве случаев его количественная обработка не вызывает трудностей.

Во второй серии оценен прирост SNR за счет ЯЭО. SNR всех сигналов возрастает с увеличением длительности применения ЯЭО (времени смешивания), однако, для *ATP* и *DN* прирост останавливается при времени смешивания ~1500 мс. Для *PE*, *PC*, *Pi*, *GPE*, *GPC*, *GPX* и *PCr* рост прослеживается вплоть до значения времени смешивания 2500 мс. Примеры зависимостей SNR от времени смешивания представлены на рис. 9.

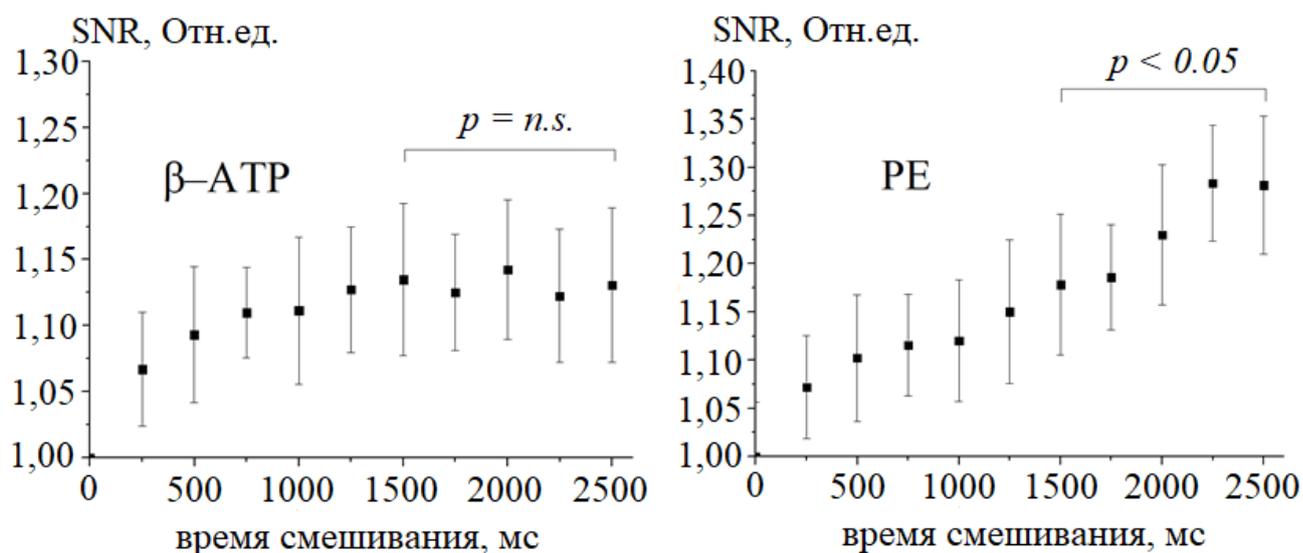


Рис. 9. Зависимость прироста SNR в относительных единицах (медиана \pm кварт.размах) сигналов β -АТФ и PE от времени смешивания (*mix time*).

Согласно полученным данным, увеличение SNR сигналов АТФ и DN составило $\sim 15\%$, для остальных сигналов $\sim 25-30\%$. Максимальный ЯЭО для ядер ^{31}P и ^1H равен $\frac{1}{2}$ отношения гиромагнитных отношений этих ядер ($\sim 124\%$). В реальности, достичь этого значения не удастся из-за сильной зависимости диполь-дипольного взаимодействия от расстояния между ядрами. Применение стационарного ЯЭО позволяет поддерживать постоянной населённость возбуждённого уровня ^1H , поэтому разница заселённостей уровней фосфора за счет ЯЭО должна монотонно увеличиваться до достижения равновесного состояния.

Таким образом, оптимальные для разных сигналов значения TR , полученные в первой серии, не ограничивают усиление сигнала за счет ЯЭО этих сигналов. При $TR = 4$ с большие значения времени смешивания позволят получить максимальный прирост SNR для сигналов фосфолипидов. Для достижения максимума SNR сигналов АТФ и DN , следует использовать $TR = 2$ с и время смешивания 1500 мс.

В **пятой главе** приведены результаты и обсуждение влияния ГБО на метаболизм и функциональную активность мозга.

По данным исследования энергетического обмена сеанс ГБО вызывает достоверное снижение уровня PCr на 3% и рост сигнала α -АТФ на 5%. Интенсивности сигналов γ -АТФ и β -АТФ остались без изменений (см. рис 10). Выявленное снижение уровня PCr при постоянстве [АТФ] отражает активацию креатинкиназной (КК) системы, которая быстро восполняет затраты АТФ и прямо указывает на влияние ГБО на церебральный энергетический метаболизм *in vivo*.

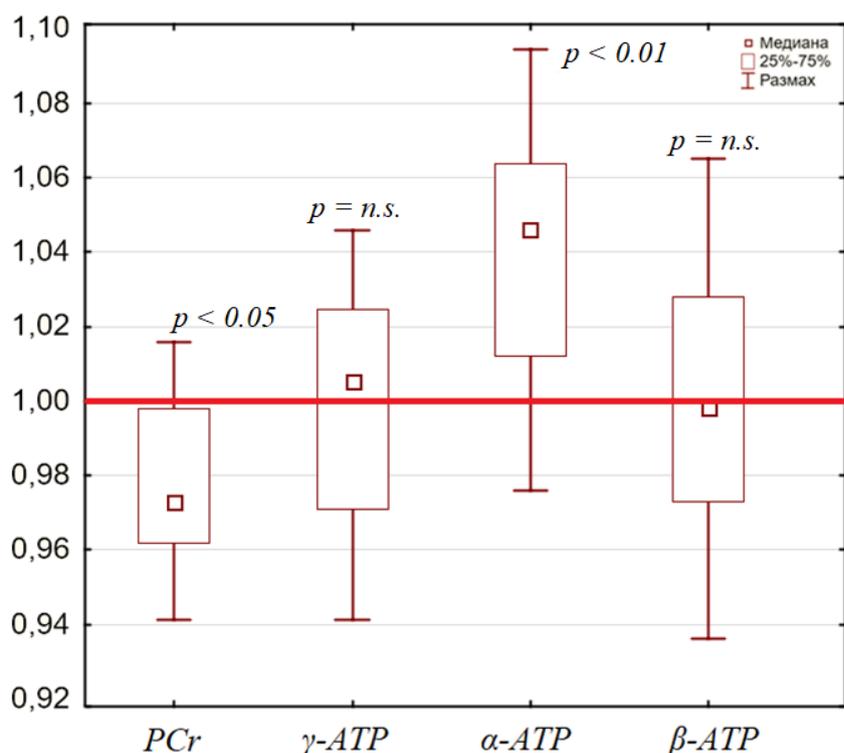


Рис. 10. Относительные изменения анализируемых параметров по результатам сеанса ГБО.

Сигнал α -ATP ^{31}P МР спектра является суперпозицией сигналов α -фосфатных групп АТФ, АДФ и НАД в окисленной и восстановленной форме. Постоянство γ -ATP означает, что [АДФ] не изменяется при ГБО. Поэтому наблюдаемый рост α -ATP следует относить к росту [НАД].

Известно [18], что ГБО активирует образование свободных радикалов, которые могут повреждать ДНК. Помимо того, что НАД – важнейший кофактор, участвующий в энергетическом метаболизме, играющий роль медиатора между цитозольными и митохондриальными окислительно-восстановительными процессами, он также является субстратом в реакции поли(АДФ)-рибозилирования [19], которая участвует в репарации ДНК. Можно предположить, что рост НАД под влиянием ГБО вызван активацией его синтеза, направленной на компенсацию его затрат при поли(АДФ)-рибозилировании.

У млекопитающих известны 4 пути синтеза НАД: медленный синтез *de novo* из триптофана и быстрые пути из никотинамида, никотинамида-рибозида и никотиновой кислоты. Рост уровня НАД сразу после сеанса ГБО может отражать активацию этих быстрых путей, которые успевают реализоваться за время пребывания испытуемого в камере гипербарической оксигенации. Возникающие при этом дополнительные энергозатраты, по-видимому, компенсируются расходом PCr при активации креатинкиназной системы.

По данным фМРТ покоя и протонных спектров выявлен рост β между MPFC и PCC (рис. 11) на $\approx 47\%$, $p < 0,05$ и снижение [NAA] в PCC на 4%, $p < 0,05$, в MPFC на 2%, $p < 0,1$. Изменений [NAA] в других вокселях не обнаружено.

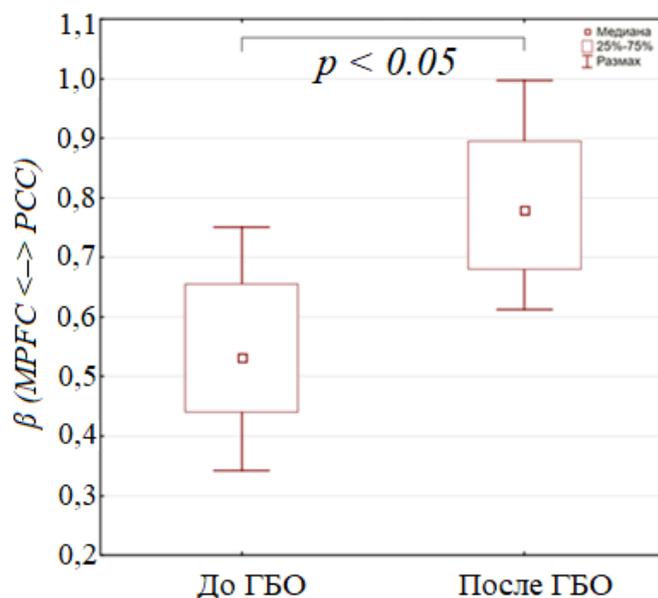


Рис. 11. Функциональная связанность между узлами сети пассивного режима работы мозга MPFC и PCC до и после ГБО.

Изменения [NAA] не коррелируют с изменениями долей СВ, БВ и ЦСЖ в вокселе. Отсюда можно сделать вывод, что влияние парциальных объемов и эффектов релаксации учтено в расчётах концентраций, и обнаруженное снижение NAA является метаболическим ответом на сеанс ГБО.

Активация СПРР сопровождается активацией нейрональных ресурсов мозга [20]. Обзор имеющейся литературы свидетельствует, что угнетение когнитивной функции приводит к снижению β в пределах СПРР. Отсюда можно заключить, что параметр β характеризует собственную активность головного мозга, и она увеличивается после ГБО. Данный процесс является энергозатратным, что согласуется со снижением PCr после ГБО. Показано, что существует связь [NAA] с АТФ [21], и рост функциональной связанности наблюдается исключительно между теми зонами СПРР, где обнаружено снижение NAA. Таким образом, снижение NAA в MPFC и PCC под действием ГБО может быть следствием инактивации его синтеза и служить дополнительным механизмом компенсации этих затрат.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

1. Впервые выявленный рост концентрации глутамина (на 13%, $p < 0,01$) при видеостимуляции прямо указывает на активацию цикла глутамат-глутамин- γ -

аминомасляная кислота. Активация цикла не изменяет содержание АТФ, но сопровождается снижением уровня креатинфосфата на 15%. Впервые показано одинаковое увеличение концентраций глутамата и глутамина (на 0,4 мМ), свидетельствующее о стехиометрическом соотношении глутамат ↔ глутамин в условиях повышенной активности цикла нейромедиаторов.

2. Рост концентрации глутамата сопровождается снижением концентрации γ -аминомасляной кислоты (на 8%, 0,17 мМ, $p < 0,05$), следовательно, процесс возбуждения обеспечивается изменением концентраций как возбуждающего, так и тормозного нейромедиатора. Снижение концентрации аспартата (на 9%, 0,19 мМ, $p < 0,05$) – следствие инактивации его синтеза и угнетения метаболических функций глутамата в условиях нейростимуляции.

3. Оптимальный протокол ^{31}P МРС исследования метаболизма мозга человека *in vivo* на клиническом томографе включает в себя развязку от взаимодействия спинов ^{31}P – ^1H и ядерный эффект Оверхаузера. Впервые определены оптимальные значения релаксационной задержки и времени смешивания для ЯЭО. Они составляют, соответственно, 2 с и 1500 мс для определения уровней макроэргических фосфатов, 4 с и 2500 мс для анализа уровней фосфомоно- и фосфодиэфиров.

4. Впервые обнаружено воздействие гипербарической оксигенации на уровни фосфатов-участников церебрального энергетического обмена. Наблюдается активация креатинкиназной системы, о чем можно судить по снижению уровня креатинфосфата (на 3%, $p < 0,05$) при постоянстве уровня АТФ. Впервые зарегистрировано увеличение интенсивности суммарного резонанса α -АТФ после ГБО (на 5%, $p < 0,01$), отражающее рост содержания никотинамидадениндинуклеотида и указывающее на активацию механизма защиты ДНК в условиях избытка кислорода.

5. Впервые установлен рост функциональной связанности двух узлов основной сети пассивного режима работы головного мозга человека – медиальной префронтальной коры и задней поясной извилины (на 47%, $p < 0,05$), а также снижение концентрации N-ацетиласпартата (в среднем на 3%) в этих узлах под влиянием гипербарической оксигенации. Полученные результаты свидетельствуют об активации этой сети, возникающие энергозатраты компенсируются активацией креатинкиназной системы и угнетением синтеза N-ацетиласпартата.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. W Chen, [et al.] Localized ^1H NMR measurement of glucose consumption in the human brain during visual stimulation. // PNAS. – 1993. – Vol. 90. – № 21. – P. 9896–9900.
2. Edden RA [et al.] Macromolecule-suppressed GABA-edited magnetic resonance spectroscopy at 3T // Magnetic Resonance in Medicine. – 2012.. 68. – № 3. – P. 657–661
3. Hurd R. [et al.] Measurement of brain glutamate using TE-averaged PRESS at 3T. // Magnetic Resonance in Medicine. – 2004. – Vol. 51. – № 3. – P. 435–440
4. Menshchikov P. [et al.] Quantification of cerebral aspartate concentration in vivo using proton magnetic resonance spectroscopy. // Bulletin of the Lebedev Physics Institute – 2017. – Vol. 44. – № 3. – P. 56–60
5. R.J. Ordidge [et al.] Image-Selected in Vivo Spectroscopy (ISIS). A New Technique for Spatially Selective NMR Spectroscopy // J Magn Reson. – 1986. – Vol. 66. – P. 283–294
6. Govindaraju V [et al.] Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. // NMR in Biomedicine. – 2000. – Vol. 13. – P. 129–153.
7. Wyss P. [et al.] In vivo estimation of transverse relaxation time constant (T_2) of 17 human brain metabolites at 3T // Magn Reson Med. – 2018. – Vol. 80. – № 2. – P. 452-461
8. R. Edden [et al.] Measuring T_2 In Vivo With J-Difference Editing: Application to GABA at 3 Tesla // J Mag Reson Imag. – 2012. – Vol. 35. – № 1. – P. 229-234.
9. Bednarik P. [et al.] Neurochemical and BOLD responses during neuronal activation measured in the human visual cortex at 7 Tesla // JCBFM. – 2015; 35. – №4. – P. 601-610
10. S. Mangia [et al.] Sustained neuronal activation raises oxidative metabolism to a new steady-state level: Evidence from ^1H NMR spectroscopy in the human visual cortex // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2007. – Vol. 27. – P. 1055–1063
11. Rothman DL [et al.] In vivo NMR studies of the glutamate neurotransmitter flux and neuroenergetics: Implications for brain function. // Annu Rev Physiol. 2003. – Vol. 65. – P. 401–427.
12. Théberge J [et al.] Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers. // Am J Psychiatry. 2002, Vol. 159 P. 1944–6.
13. Shank, R.P. [et al.] Pyruvate carboxylase: An astrocyte-specific enzyme implicated in the replenishment of amino acid neurotransmitter pools. // Brain Res. – 1985. – Vol. 329. – P. 364–367

14. Qu H [et al.] Glutamate decreases pyruvate carboxylase activity and spares glucose as energy substrate in cultured cerebellar astrocytes. // *J Neurosci Res*. 2001. – Vol. 66. – P. 1127–1132.

15. McKenna MC [et al.] Neuronal and astrocytic shuttle mechanisms for cytosolic–mitochondrial transfer of reducing equivalents: current evidence and pharmacological tools. // *Biochem Pharmacol*. – 2006. – Vol. 71. P. 399–407

16. Hertz, L. Glucose, lactate, β -hydroxybutyrate, acetate, GABA, and succinate as substrates for synthesis of glutamate and GABA in the glutamine-glutamate/gaba cycle. / *The Glutamate/GABA-Glutamine Cycle*; Springer: New York, NY, USA, 2016; pp. 9–42

17. Baslow MH [et al.] Stimulation-induced transient changes in neuronal activity, blood flow and N-acetylaspartate content in rat prefrontal cortex: a chemogenetic fMRS-BOLD study. // *NMR Biomed*. – 2016. – Vol. 12. – P. 1678-1687

18. K.K. Jane, *Textbook of Hyperbaric Medicine* / K.K. Jane, Springer, Heidelberg, 2017, – P. 17-21

19. Burkle A. Poly(ADP-ribose). The most elaborate metabolite of NAD⁺. // *FEBS Journal*. – 2005. – Vol. 272. – P. 4576–4589

20. Zhou Y [et al] Increased neural resources recruitment in the intrinsic organization in major depression // *J Affect Disord*. – 2010. – Vol. 121. – № 3. – P. 220-230

21. Moffett JR [et. al] N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology // *Prog. Neurobiol*. – 2007. – Vol. 81. – № 2. – P. 89-131

ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI:

1. **Manzhurtsev, A.V.**, Semenova N.A. [et al.] ³¹P MRS Study of Hyperbaric Oxygenation Effects on Phosphate Metabolism of Normal Human Brain. // *Applied Magnetic Resonance*, 2018, v. 49, 7, pp. 679–686, *Web of Science, Scopus* (Impact Factor 0.835)

2. **Manzhurtsev A.V.**, Semenova N.A., Akhadov T.A. Optimization of ³¹P magnetic resonance spectroscopy *in vivo* // *IOP Journal of Physics: Conference Series*, 2018, v. 945, №1, 012005. *Scopus* (SJR 0.241).

3. **Манжурцев А.В.**, Семенова Н.А., Варфоломеев С.Д. и др. Оптимизация отношения сигнал/шум в магнитно-резонансных спектрах ³¹P головного мозга человека *in vivo*. // *Известия РАН. Серия химическая*. 2018. № 4. С. 647-654. *Web of Science, Scopus, RSCI*. (Импакт-фактор 0.966)

4. Menshchikov P., **Manzhurtsev A.**, Semenova N. [et al.] T2 measurement and quantification of cerebral white and gray matter aspartate concentrations in vivo at 3T: a MEGA-PRESS study. // *Magnetic Resonance in Medicine*, – 2019. – Vol. 82, – № 1. P. 11-20
Web of Science, Scopus (Impact factor 4.082)

5. **Манжурцев А.В.**, Семенова Н.А., Варфоломеев С.Д. и др. Влияние нейростимуляции на внутриклеточные концентрации протонсодержащих метаболитов и макроэргических фосфатов в коре мозга при шизофрении по данным методов ^1H и ^{31}P магнитно-резонансной спектроскопии. // *Известия РАН. Серия химическая*. 2016. № 6. С. 1630-1636. *Web of Science, Scopus, RSCI*. (Импакт-фактор 0.966).

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ НА МЕЖДУНАРОДНЫХ НАУЧНЫХ КОНФЕРЕНЦИЯХ

1. **Manzhurtsev A.V.** [et al.] Functional MRS of aspartate, glutamate, glutamine and GABA- at 3 Tesla, *Proceedings ISMRM 27* (2019), p. 2261

2. **Manzhurtsev A.V.** [et al.] Proton MRS and resting state fMRI study of hyperbaric oxygenation effects at 3 Tesla, *Proceedings ISMRM 27* (2019), p. 4251

3. **Manzhurtsev A.V.** [et al.] The effect of visual stimulation on the aspartate concentration in activated cortex at 3T. *ECR 2019, Insights into Imaging 2019 10(Suppl 1):22*, p. 406

4. **Manzhurtsev A.V.** [et al.] Glutamate concentration changes in response to continuous stimulation. *ECR 2019, Insights into Imaging 2019 10(Suppl 1):22*, p. 559

5. **Manzhurtsev A.V.** [et al.] Multimodal study of hyperbaric oxygenation effects on normal human brain metabolism and functional connectivity at 3 Tesla. *Proceedings Joint ISMRM-ESMRMB 2018*, 3273

6. **Manzhurtsev A.V.** [et al.] ^{31}P MRS study of hyperbaric oxygenation effects on brain metabolism at 3 Tesla. *ESMRMB Congress (2017) 30 (Suppl 1)*, p. 487

7. **Manzhurtsev A.V.** [et al.] SNR optimization of human brain ^{31}P MR spectra in vivo at 3 Tesla *ESMRMB Congress (2017) 30 (Suppl 1)*, p. 581

8. **Manzhurtsev A.V.** [et al.] Effect of hyperbaric oxygenation on human brain phosphate metabolites at 3 Tesla. In vivo ^{31}P MRS study. *Proceedings ISMRM 27* (2017), p. 5610

9. **Manzhurtsev A.V.** [et al.] ^{31}P MRS study of induced changes of energy metabolism in activated cerebral cortex. *Proceedings ISMRM 27* (2016), p. 4130