

ОТЗЫВ

**официального оппонента д.ф.-м.н. Мотякина Михаила Викторовича
на диссертацию Городецкого Артема Александровича**

«РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ ТОМОГРАФИИ ЭПР И ОМРТ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОКСИГЕНАЦИИ И АЦИДОЗА БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ»,

представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.17 - химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Как и все томографические методы, магнитно-резонансная томография позволяет исследовать различные неоднородные объекты, не разрушая их. Это выгодно отличает ее и делает незаменимой при решении, в первую очередь, биомедицинских проблем, где целостность исследуемых систем является неотъемлемым условием. Одной из таких проблем является диагностика и лечение нарушений метаболизма в живых органах и тканях, вызванных различными патологическими процессами, например, при миокардиальной ишемии или раковой опухоли. Такие патологии приводят к значительным изменениям в биологических тканях, а именно, происходят изменения в распределении концентрации кислорода, значений pH и т.д. Для решения этой важнейшей проблемы, в первую очередь, необходимо понимание закономерностей происходящих изменений этих функциональных параметров биологических тканей при различных патологиях и в каких именно областях живых органов они происходят. Данную информацию можно получить с помощью методов магнитно-резонансной томографии, что прекрасно продемонстрировано в диссертации. Актуальность рецензируемой работы не вызывает сомнений.

Цель работы А.А. Городецкого - разработка новых методик ЭПР и Оверхаузер-усиленной магнитно-резонансной томографий (ОМРТ) для визуализации функциональных параметров биологических тканей, таких как концентрация кислорода и pH, и их применение к диагностике патологических процессов, обусловленных миокардиальной ишемией и раковой опухолью. Автору удалось впервые визуализировать распределение концентрации кислорода и pH в сердце крысы при региональной ишемии, а также получить карты распределения pH, парциального давления кислорода (pO_2) и концентрации неорганического фосфата (Pi) в опухолевой и здоровой ткани мышцы. В своей работе А.А. Городецкий использовал уникальные спиновые зонды на основе нитроксильных и триарилметильных радикалов, спектры ЭПР которых обладают высокой чувствительностью к искомому параметрам.

Необходимо отметить, что ранее метод томографии ЭПР не использовался для визуализации рН в биологических объектах. Кроме того, разработанный метод ОМРТ на данный момент является единственным методом, позволяющим визуализировать параметры рН, pO_2 и P_i одновременно с использованием только одного контрастного агента. Для достижения цели соискатель проделал большую экспериментальную работу и разработал необходимые методы решения нетривиальной обратной задачи – получения искомых параметров из экспериментальных данных. Работа представляет несомненную важность и актуальность, обусловленную возможностью применения разработанных подходов в биомедицинских исследованиях. В связи с этим разработанные методы и полученные результаты составляют несомненную научную новизну работы.

Диссертация состоит из списка обозначений, введения, четырех глав, заключения, результатов и выводов и списка литературы из 136 наименований. Работа содержит 51 рисунок, 5 таблиц, 63 формулы и имеет общий объем 119 страниц.

Во введении автор обосновывает актуальность исследований, проведенных при выполнении диссертационной работы, формулирует цели и задачи работы, научную новизну и практическую значимость проведенных исследований. Также приводятся сведения об апробации работы и публикациях полученных результатов, формулируются положения, выносимые на защиту

Первая глава диссертации представляет собой обзор литературы, разделенный тематически на три части. В первой части выполнен обзор научных трудов, посвященных применению спектроскопии/томографии ЭПР и ОМРТ для изучения живых биологических объектов. Основные результаты публикаций, внесших значительный вклад в развитие этого направления, изложены в хронологическом порядке и хорошо проиллюстрированы. В следующей части описан общий принцип получения проекций в спектрально-пространственной томографии ЭПР и приведен обзор основных методов реконструкции томографического изображения. Изложены их основные достоинства и недостатки, а необходимые ключевые моменты сопровождаются формулами. Третья часть литературного обзора посвящена теории эффекта Оверхаузера, используемой научными группами для измерения концентрации кислорода и рН.

Во второй главе диссертации приведены описания установок и методик проведения экспериментов. Подробно рассмотрена установка для перфузии изолированных сердец в резонаторе спектрометра ЭПР и процедуры извлечения

сердца. Изложен подход, используемый для аппроксимации спектров ЭПР с использованием рационального приближения профиля Войта, а также показаны ключевые моменты разработанного алгоритма реконструкции изображения. Приведено описание установки для ОМРТ и процедур работы с животными, представлен процесс получения калибровочных параметров из экспериментальных данных.

В третьей главе изложены результаты ЭПР-томографического исследования оксигенации и распределения рН в ишемическом сердце крысы. В начале главы на фантомных образцах с применением разработанного алгоритма реконструкции была показана возможность визуализации оксигенации и рН. Далее разработанные методы были успешно применены для визуализации распределения концентрации кислорода и рН в изолированном сердце крысы при локальной ишемии. На полученных соискателем картах отчетливо видно, что как концентрация кислорода, так и рН ишемической области существенно отличаются от значений здоровой ткани. Следующим важным результатом являются карты оксигенации, полученные до и после имитации локальной ишемии. Установлено, что при реперфузии концентрация кислорода в ишемической области восстанавливается не полностью.

Четвертая глава диссертационной работы А. А. Городецкого посвящена разработке метода для одновременной визуализации параметров рН, pO_2 и Pi в здоровой и опухолевой ткани мышей. Автор проделал теоретическую работу, направленную на описание зависимости сигнала ОМРТ от рН, pO_2 и Pi . В первой части четвертой главы изложены результаты этого исследования. В следующей части автор анализирует влияние кислорода на явление утечки спиновой поляризации в экспериментах ОМРТ. А.А. Городецкий провел серию экспериментов по визуализации концентрации контрастного агента и кислорода в фантомных образцах и мышинных опухолях *in vivo*, произведя расчет с учетом влияния кислорода и без его учета на фактор утечки, таким образом, продемонстрировав значимость этого эффекта для точного определения концентрации кислорода. В последней части главы соискатель использует полученные теоретические и полуэмпирические выражения для визуализации параметров рН, pO_2 и Pi . Было установлено, что полученные выражения хорошо описывают экспериментальные данные, а возможность одновременной визуализации параметров была доказана с помощью томограмм фантомных образцов. Используя совокупность разработанных методов, автор получил карты распределения рН, pO_2 и Pi в здоровой и опухолевой ткани молочных желез мышей. Полученные

результаты экспериментов с животными свидетельствуют о различном распределении этих параметров в здоровой и подверженной патологии тканях.

Достоверность результатов диссертации обеспечена комплексным подходом к выполненным исследованиям с использованием сертифицированного оборудования и современных программных пакетов. Кроме того, полученные результаты и основные выводы подтверждаются экспериментальными данными и исследованиями других авторов. Основные положения диссертации опубликованы в престижных зарубежных журналах и докладывались на многочисленных научных конференциях и семинарах. Работа выполнена на современном научном уровне. Полученные результаты работы можно рекомендовать для использования во многих организациях, в частности, в Институте биологической химической физики РАН, в Федеральном исследовательском центре Химической физики РАН, в Московском государственном университете, в Институте проблем химической физики РАН, в Международном томографическом центре СО РАН и других научных учреждениях, где используется магнитно-резонансная томография для биомедицинских исследований.

Есть замечания по диссертации и автореферату:

1. В работе недостаточно четко сформулированы основные достоинства разработанного автором алгоритма реконструкции спектрально-пространственных томограмм. Чем данный алгоритм лучше уже существующих?
2. В работе не указаны спектральное и пространственное разрешения восстановленных образов в ЭПР и ОМРТ томографических экспериментах.
3. В ОМРТ экспериментах живой организм подвергался СВЧ облучению мощностью 16 Вт в течение ~ 15 мин. Даже при хорошем отводе тепла в образце возникает градиент температуры. Учитывалось ли это в конечных результатах?

Однако перечисленные замечания не снижают научную и практическую ценность диссертационной работы и несут рекомендательный характер. Новизна работы не вызывает сомнений, автореферат правильно и полно отражает содержание диссертации.

Итак, по актуальности темы диссертационной работы, объему полученных в ней экспериментальных данных, их новизне и практической значимости, надежности сделанных выводов можно заключить, что диссертация А.А. Городецкого соответствует требованиям ВАК пункту 9 «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, и является научно-квалификационной работой, в которой автор разработал новые ЭПР и ОМРТ томографические методики, позволившие визуализировать оксигенацию и ацидоз биологических тканей. Автор диссертации, А.А. Городецкий, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.17 - «Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества».

Официальный оппонент:

Доктор физико-математических наук (специальность 01.04.17),

Ведущий научный сотрудник лаборатории спиновой химии

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН)

Мотякин Михаил Викторович

18 сентября 2019

119991, Москва ул. Косыгина, 4

Тел. +7 (495) 939-74-90

Электронная почта: motyakin@hotmail.com

Подпись д.ф.-м.н. Мотякина М.В. подтверждаю.

Ученый секретарь ФИЦ ХФ РАН

к.ф.-м.н.



М.Н. Ларичев