

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
Бюджетного учреждения науки Института
«Международный томографический центр»
Сибирского отделения Российской академии наук

Д.ф.-м.н., профессор



К.Д. Иванов

«17» сентября 2019 г.



**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
о диссертационной работе Городецкого Артема Александровича
«Развитие методов томографии ЭПР и ОМРТ для визуализации
оксигенации и ацидоза биологических тканей»
представленной на соискание ученой степени кандидата
физико-математических наук по специальности
01.04.17 - химическая физика, горение и взрыв, физика
экстремальных состояний вещества**

Метод ЭПР в сочетании со спиновыми зондами может быть использован для измерения концентрации кислорода и pH не только водных образцов, но и различных биологических объектов, в том числе и в *in vivo* условиях. Что в свою очередь открывает возможности для изучения раковых опухолей, миокардиальной и церебральной ишемии и многих других патологий, где вследствие нарушения метаболизма происходят изменения значений функциональных параметров. Для таких целей в качестве спиновых зондов широко используются нитроксильные и триарилметильные радикалы, спектроскопические характеристики которых меняются при изменении определенных параметров микроокружения среды. С использованием градиентов магнитного поля можно получать информацию о спектре ЭПР спинового зонда в каждой точке исследуемого образца. Благодаря чему возможна визуализация распределения функциональных параметров, приводящих к изменению спектроскопических характеристик радикала. Использование метода двойного резонанса на основе эффекта Оверхаузера (Оверхаузер-усиленной магнитно-резонансной томографии, ОМРТ) позволяет применять те же спиновые зонды в качестве контрастных агентов чувствительных к pO_2 и pH. К сожалению, на данный момент существует не много методов функционального магнитного резонанса, с помощью которых возможно визуализировать распределения pO_2 и pH в биологических тканях. В связи с этим развитие методов томографии, способных проводить количественные измерения, является важной

и **актуальной задачей**, так как такие методы могут внести важный вклад в изучение механизмов патологий и в процесс их диагностики. Диссертация А.А. Городецкого посвящена развитию именно таких методов, которые позволяют количественно визуализировать параметры pO_2 и pH в здоровых и патологических тканях. В связи с этим тема исследования, несомненно, является **актуальной**.

Среди всех результатов диссертации наиболее важными являются следующие. Во-первых, автором впервые были получены изображения распределения концентрации кислорода и pH в изолированном перфузируемом сердце крысы при региональной ишемии. Полученные карты продемонстрировали, что при ишемии наблюдаются ацидоз и дефицит кислорода, а при восстановлении потока уровень оксигенации восстанавливается не полностью. Для получения этих карт параметров соискателем была решена нетривиальная обратная задача – реконструкция спектрально-пространственного изображения из исходных экспериментальных проекций. Следующим значительным результатом диссертации является разработанный метод ОМРТ для одновременной визуализации трех функциональных параметров, таких как pO_2 , pH и P_i (концентрация неорганического фосфата). Мультипараметрическая функциональная магнитно-резонансная томография является активно развивающимся перспективным направлением, а метод, позволяющий количественно измерять сразу три параметра, несомненно, вносит важный вклад в развитие этого направления. В совокупности, **научная новизна, актуальность и высокая значимость** выполненной диссертантом работы заслуживает самой высокой оценки.

Диссертационная работа (всего 119 стр.) включает введение, обзор литературы (на 31 стр.), главу с описанием использованных экспериментальных методик (на 13 стр.), две главы с полученными результатами и их обсуждением (на 43 стр.), заключение, результаты и выводы, список цитируемой литературы (136 ссылок) и благодарности. Материал диссертации содержит 51 рисунок и 5 таблиц.

Обзор литературы состоит из трех основных разделов, посвященных обзору (i) научных публикаций, (ii) методов реконструкции томографического изображения, (iii) теоретических выражений для описания сигнала ОМРТ. Необходимо отметить высокое качество обзора, материал хорошо проиллюстрирован и подкреплён математическими выражениями. Литературный обзор соответствует теме диссертационной работы и поставленным задачам, а также свидетельствует о компетентности соискателя, так как обзор даёт хорошее представление о современном состоянии этой области науки.

Вторая глава представляет собой экспериментальную часть диссертационного исследования. В ней подробно описаны экспериментальные методы, установки для проведения исследований и процедуры обработки данных.

В третьей главе представлены результаты по визуализации концентрации кислорода и рН в миокардиальной ткани крысы. Автором была изучена совокупность физико-химических свойств нитроксильных радикалов, необходимых для визуализации pO_2 и рН искусственных образцов и крысиного сердца. Для решения обратной задачи томографии соискатель разработал собственный алгоритм реконструкции спектрально-пространственных томограмм ЭПР. Разработанный алгоритм реконструкции был протестирован на фантомных образцах, после чего был применен для визуализации концентрации кислорода и рН сердца крысы в условиях искусственно вызванной локальной ишемии.

В четвертой главе изложены результаты исследования, посвященного разработке метода для одновременной визуализации pO_2 , рН и P_i . Автором была проделана большая экспериментальная и теоретическая работа для того, чтобы получить выражения, связывающие параметры pO_2 , рН и P_i со значениями сигнала ОМРТ при разных мощностях и частотах накачки ЭПР. Полученные выражения были использованы для решения обратной задачи – получения изображений параметров pO_2 , рН и P_i в искусственных образцах и здоровой и опухолевой ткани мышей *in vivo*. Также существенная часть главы посвящена роли кислорода, в том числе и других парамагнитных агентов, в эффекте утечки спиновой поляризации в экспериментах ОМРТ. С помощью томографических экспериментов на фантомных образцах и мышинных опухолях *in vivo* автором было показано, что учет влияния кислорода на фактор утечки существенно улучшает точность измерений.

Результаты, полученные соискателем в третьей и четвертой главе диссертации, имеют большое значение для развития этой области науки и демонстрируют **научную новизну и оригинальность работы. Изложенные результаты и сделанные выводы достоверны и обоснованы.** Это утверждение основано на том, что автор использовал современные методы исследования и обработки экспериментальных данных.

Диссертационная работа не имеет существенных недостатков, которые могли бы препятствовать ее успешной защите. Есть несколько незначительных замечаний и вопросов:

1. В экспериментальной части или обсуждении результатов следовало бы указать, влияла ли большая мощность накачки ЭПР (8 Вт) в экспериментах ОМРТ на температуру

животного или какие факторы способствовали тому, что не наблюдался нагрев животного.

2. На рисунке 38а точность аппроксимации экспериментальных данных вызывает некоторые сомнения. С учетом большого расхождения результата с литературными данными, целесообразно рассмотреть возможные источники ошибок.
3. Рис. 51 рекомендуется дополнить количественными статистическими характеристиками достоверности различий свойств здоровой и опухолевой ткани.
4. Химические структуры радикалов, представленные на рисунках 1а и 5 в главе “Литературный Обзор” далее встречаются на рисунке 23 в главе “Экспериментальная часть”.

Сделанные замечания носят характер пожеланий и не снижают достоинств диссертационного исследования. Соискателем проведены большой объем работы и анализ полученных результатов. Диссертация является законченной научно исследовательской работой, выполненной на высоком профессиональном уровне.

Основные результаты работы отражены в научной печати. По теме диссертации опубликовано три статьи в авторитетных международных журналах (*Magnetic resonance in medicine*, *Journal of Magnetic Resonance*, *Scientific Reports*), входящих в перечень, рекомендованный ВАК. Результаты работы были широко представлены на всероссийских и международных конференциях (10 тезисов).

Автореферат диссертации соответствует ее основным положениям и содержанию.

Диссертационная работа А.А. Городецкого и опубликованные статьи по теме диссертации представляют интерес для широкого круга исследователей, занимающихся применением методов спектроскопии/томографии ЭПР и ОМРТ для изучения биологических объектов. Полученные результаты работы найдут применение в научных центрах, занимающихся данными вопросами. Примерами таких центров являются Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова, Казанский физико-технический институт им. Завойского, Университет Западной Виргинии (США), Университет Штата Огайо (США), Чикагский Университет (США), Денверский Университет (США), Университет Хоккайдо (Япония) и др.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа «Развитие методов томографии ЭПР и ОМРТ для визуализации оксигенации и ацидоза биологических тканей» является логически законченным исследованием, соответствующим требованиям п.9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24

сентября 2013 г. Автор работы, А.А. Городецкий, заслуживает присуждения степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Диссертационная работа А.А. Городецкого рассмотрена, и отзыв утвержден на семинаре МТЦ СО РАН.

Текст отзыва составил:

кандидат физико-математических наук,
старший научный сотрудник лаборатории МРТ технологии
ФГБУН МТЦ СО РАН

Савелов Андрей Александрович

«17» сентября 2019 г

Почтовый адрес:

630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3А

ФГБУН МТЦ СО РАН

Рабочий телефон: +7 (383) 330-68-16

E-mail: as@tomo.nsc.ru

Согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета и их дальнейшую обработку.

Подпись А.А. Савелова заверяю:

Ученый секретарь МТЦ СО РАН, к.х.н.

Яньшолё Людмила Владимировна



17.09.2019