

ОТЗЫВ
официального оппонента на диссертацию
Павловой Ольги Сергеевны
«Разработка новых методов магнитно-резонансной томографии на
ядрах фтора-19», представленную на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук по специальностям
03.01.02 – «Биофизика», 03.01.08 – «Биоинженерия»

Диссертация Павловой Ольги Сергеевны посвящена развитию новых методов магнитно-резонансной томографии (МРТ) на ядрах ^{19}F (фтора-19). МРТ обладает высокой информативностью для современной медицинской диагностики. В традиционной МРТ регистрируются сигналы только от ядер водорода (протонов). Однако, в настоящее время актуальными являются исследования магнитного резонанса ядер, отличных от протонов. Одним из перспективных элементов является фтор-19, который формирует интенсивный ЯМР-сигнал, почти такой же, как от протонов. К тому же фтора в организме практически нет, и любое фторсодержащее соединение отчётливо выявляется на окружающем фоне. Это позволяет получать МРТ-изображения введённых в организм фторсодержащих контрастных агентов без визуализации анатомических структур, усложняющих томограммы и затрудняющих тем самым диагностику.

Для метода ^{19}F -МРТ важно, какие контрастные агенты используются, а также их фармакокинетика в организме. Особенно интересным являются визуализация лёгких с помощью газообразных ингаляционных фторсодержащих контрастных агентов и визуализация локальных воспалительных процессов с помощью фторуглеродных эмульсий. Следует особо подчеркнуть безопасность таких исследований, поскольку в клинической практике для этих целей в основном применяются методы рентгенографии, компьютерной рентгеновской томографии (КТ), позитронно-

эмиссионной томографии (ПЭТ), использующие ионизирующее излучение и плохо подходящие для систематического мониторинга.

В то же время одним из главных препятствий для применения метода ^{19}F -МРТ в клинической практике является низкая чувствительность известных подходов.

Целью диссертационной работы Павловой О.С. являлась разработка методов повышения чувствительности ^{19}F -МРТ, а также исследование методов получения новой функциональной информации при применении ^{19}F -МРТ.

Диссертация Павловой О.С. содержит введение, 5 глав, заключение и список литературы.

В первой главе приводятся основы метода МРТ, необходимые для понимания содержания диссертационной работы. Описаны импульсные последовательности (ИП), градиентное эхо, процессы релаксации и получение изображений в МРТ. Приводится описание основных ИП, которые применялись в диссертационной работе (FSE, GRE, FLASH, FISP, UTE, IR, CPMG). Рассмотрены проблемы МРТ, связанные с низким контрастом получаемых изображений, чувствительностью МРТ-измерений, взвешенностью изображений, отношением сигнала к шуму (SNR). Описана также идеология мультядерных подходов в МРТ.

Вторая и третья главы посвящены исследованию применения газообразных перфторанов, используемых в качестве ингаляционных контрастных агентов для визуализации лёгких с помощью ^{19}F -МРТ. Визуализация лёгких стандартными методами ^1H -МРТ неэффективна ввиду низкой протонной плотности в лёгких. Повысить информативность МРТ-исследования можно при использовании ингаляционных контрастных агентов на основе гиперполяризованных благородных газов, что слишком дорого и сложно в реализации. Альтернативной возможностью является более простой и недорогой метод ^{19}F -МРТ. Однако, времена релаксации большинства фторированных газов малы (порядка нескольких миллисекунд),

что затрудняет их визуализацию. Кроме того, применяемые фторированные газы липофобны и не проникают в кровь, что исключает возможность их применения для анализа газообмена. В диссертационной работе предложено использовать новый контрастный агент – газ октафторциклобутан.

Во второй главе диссертации описано исследование фармакокинетики октафторциклобутана и методы получения дополнительной информации в ^{19}F -МРТ. Исследования проводились с помощью высокопольного 7 Тл-томографа на малых лабораторных животных. Было проведено сравнение октафторциклобутана с наиболее часто используемым газом гексафторида серы. Было показано, что чувствительность октафторциклобутана в 4.5 раза выше. Оптимизация радиочастотной системы и параметров сканирования позволила впервые получить трёхмерные ^{19}F -МРТ-изображения лёгких крысы, на которых отчётливо видны зоны невентилируемости лёгких, что ассоциируется с фиброзом. Также были предложены новые способы оценки перфузии и газообмена в лёгких. Длительные времена релаксации предложенного в диссертации газа октафторциклобутана позволили использовать его в качестве эффективного маркера оксигенации лёгких. Было обнаружено, что октафторциклобутан способен растворяться в тканях лёгких. При этом было показано, что химический сдвиг растворённой фазы октафторциклобутана в тканях отличается от химического сдвига газовой фазы. На этой основе был предложен оригинальный метод селективного спектрального анализа выведения этих фаз из организма для выявления проблем газообмена.

Третья глава диссертации посвящена исследованию лёгких человека на 0.5Тл-томографе. В настоящее время развитие слабопольной томографии является особенно актуальным для диагностики и тераностики. Поля выше 1 Тл, которые можно было бы применить в такого рода МРТ-системах, до сих пор недостижимы в магнитах открытого типа и в случае компактных безгелиевых систем. Ранее ^{19}F -МРТ исследования лёгких человека проводились только в полях 1.5 и 3 Тл. Переход в слабые поля затруднён не

только из-за низкой чувствительности, но и вследствие недостаточной скорости регистрации сигнала для визуализации веществ с временами релаксации порядка миллисекунды. Использование для визуализации фторсодержащих соединений спинного эха вместо градиентного эха сильно затруднено из-за высокой мощности переключающих радиочастотных импульсов. Для решения этой проблемы в работе была предложена нетипичная последовательность спинного эха, которая и обеспечила возможность использования спинного эха вместо градиентного эха. В режиме спинного эха на 0.5Тл-томографе при использовании в качестве контрастного агента газа октафторциклобутана были впервые получены трёхмерные изображения лёгких человека в слабом магнитном поле.

Четвертая и пятая главы диссертационной работы посвящены использованию жидких перфторуглеродов в качестве контрастных агентов для ^{19}F -МРТ. Визуализация эмульгированных соединений обладает сравнительно невысокой чувствительностью, которая определяется тем, что введённые в кровотоки эмульсии захватываются в основном клетками печени и селезёнки, не пропуская их в область патологии. Поэтому в качестве контрастных агентов в ^{19}F -МРТ необходимо использовать высокочувствительные перфторуглероды, имеющие длительный период выведения из организма.

В четвёртой главе описано исследование предложенного контрастного агента "Перфторан®". Испытанный в качестве контрастного агента "Перфторан®" дал в целом положительные результаты по визуализации опухолевых процессов, несмотря на сложный ЯМР-спектр, который затрудняет визуализацию. Для преодоления спектральных трудностей были оптимизированы процессы сканирования и реализован метод частотной селекции, в котором сигнал регистрируется не от всего спектра, а лишь от узкой полосы частот, благодаря чему отношение сигнала к шуму увеличивается. Данный метод для визуализации "Перфторана®" был применён впервые.

Кроме того, была обнаружена способность фторуглеродных эмульсий накапливаться в тимусе, что позволяет его визуализировать методом ^{19}F -МРТ. В медицинской диагностике в этом случае обычно используется позитронно-эмиссионная томография, т.е. предложенный в диссертации метод визуализации тимуса является безопасной заменой радионуклидных подходов.

В пятой главе описано исследование ^{19}F -МРТ для визуализации перемещения капсулы, заполненной "Перфтораном®", по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) человека. Удалось надёжно зафиксировать перемещение капсулы по ЖКТ. Полученные результаты показывают перспективность ^{19}F -МРТ в слабых полях и для такого типа исследований.

Таким образом, диссертационная работа имеет выраженный междисциплинарный характер. На основе физики магнитного резонанса, биофизики процессов метаболизма в организме и физиологии протекания заболеваний были разработаны новые методы, имеющие высокую практическую значимость. Научную ценность имеют и проведённые исследования в области биофизики клеточных процессов и фармакокинетики перфторуглеродов в организме. Выводы диссертационной работы представляются вполне обоснованными, а полученные результаты являются достоверными и оригинальными. В целом, Павловой О.С. продемонстрированы хорошие способности физика-экспериментатора, подкреплённые теоретическими знаниями в области физики, биологии и медицины.

В то же время, можно отметить ряд недостатков.

1. В выводах по каждой главе не указаны публикации автора, в которых отражены полученные результаты.
2. Не объяснено существенно разное поведение калибровочных зависимостей времени релаксации T_1 и T_2 в фантоме и в лёгких интактной крысы на рис. 10.
3. Недостаточно полно описаны детали расчёта и тестирования новой радиочастотной катушки для 7 Тл-томографа, чему были посвящены

несколько публикаций диссертанта, почему-то не включённые в представленный список публикаций:

- *Gulyaev M.V., Pavlova O.S., Volkov D.V., Anisimov N.V., Pirogov Y.A. The use of strong inductively coupled wireless surface coil and transmit/receive volume coil for 1H/19F MRI. Applied Magnetic Resonance. 2019. T. 50. № 1-3. С. 403-413.*
- *Protopopov A., Gulyaev M.V., Pavlova O.S., Mokhova E.A., Pirogov Yu.A. Computation of the resonance frequencies of the transmission line resonators used in mri. Magnetic Resonance Imaging. 61:167–174, 2019. doi:10.1016/j.mri.2019.05.002*
- *Гуляев М.В., Павлова О.С., Волков Д.В., Анисимов Н.В., Пирогов Ю.А. Разработка и применение имплантных катушек для получения МРТ-изображений с высоким пространственным разрешением. Биомедицинская радиоэлектроника. 2018. № 4. С. 41-51.*
- *Анисимов Н.В., Гуляев М.В., Волков Д.В., Павлова О.С., Пирогов Ю.А. Применение беспроводных катушек в магниторезонансной томографии на ядрах фтора-19. Журнал радиоэлектроники. 2016. № 11. С. 13.*

4. Неясно, почему при построении T_1 -карт было использовано именно спиновое эхо, оказавшееся слабо чувствительным при визуализации фторированных газов.
5. Неудачно названа величина "Гипертрофия", отложенная по оси ординат на рис. ПЗ, б (Приложение 2). Следовало дать определение в виде формулы и назвать, например, "коэффициент гипертрофии".
6. Не объяснена величина τ_c на рис.15. Не объяснена часть (в) в подписи к рис.24. В ряде случаев вместо термина «лёгочная гипертензия» употребляется выражение «лёгочная гипертония». Встречаются и отдельные грамматические ошибки.

Тем не менее, отмеченные недостатки не снижают общего высокого уровня диссертации, ее научной и практической значимости.

Защищаемые научные положения, выводы и рекомендации диссертации Павловой О.С. являются обоснованными и достоверными. Результаты диссертации достаточно полно отражены в опубликованных работах, представляют несомненный научный интерес и имеют практическую значимость. Диссертационная работа и научные публикации подтверждают личный вклад диссертанта в разработку представленных научных проблем, а сама работа представляет собой завершённый научный труд, выполненный на актуальную тему. В автореферате достаточно полно отражено содержание диссертационной работы.

Считаю, что диссертационная работа полностью соответствует требованиям, установленным Московским государственным университетом

имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспортам специальностей 03.01.02 – «Биофизика», 03.01.08 – «Биоинженерия» (по физико-математическим наукам), а также критериям, определённым пп. 2.1-2.5 "Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова". Диссертация оформлена согласно приложениям № 5, 6 "Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова".

Таким образом, соискатель Павлова Ольга Сергеевна заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата физико-математических наук по специальностям 03.01.02 – «Биофизика», 03.01.08 – «Биоинженерия».

Официальный оппонент,

профессор Института биомедицинских систем

Национального исследовательского университета "МИЭТ",

доктор физико-математических наук,

профессор

Терещенко Сергей Андреевич