

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу  
Протопопова Алексея Владимировича  
«Физическая параметризация релаксационных кривых ЯМР в гетерогенных средах»,  
представленную на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук  
по специальности 01.04.07 – Физика конденсированного состояния.

Диссертационная работа Протопопова Алексея Владимировича посвящена теоретическому и экспериментальному исследованию зависимости формы релаксационной кривой ЯМР от пространственных неоднородностей среды и поиску путей отдельного измерения этих параметров, в частности протонной плотности, времени поперечной релаксации, градиентов локального магнитного поля. Задачи такого рода стали особенно актуальными с развитием магнитно-резонансной томографии, где дополнительным ограничивающим фактором является малый размер излучающего объёма – вокселя, а гетерогенность среды предсказуема – волокнистая структура биологических тканей. Известно, что контраст традиционной магнитно-резонансной томограммы (изображения) определяется совокупностью физических факторов, вклады которых неизвестны. Автором предпринята удачная попытка разделить эти вклады и из одной томограммы получить серию изображений, контрасты которых определяются определёнными физическими параметрами или физически понятными функциями этих параметров, например, линейной комбинацией градиентов магнитного поля и спин-спинового взаимодействия протонов. Для полученных результатов можно найти множество применений, таких как диагностика онкологических заболеваний, поэтому актуальность работы не вызывает сомнений.

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения и пяти приложений. Обилие приложений, содержащих детали математических выкладок, облегчают чтение диссертации, вынося математические расчёты за пределы основного текста.

Во Введении автор обосновывает актуальность темы диссертации, формулирует цели работы, научную новизну, практическую значимость результатов и положения, выносимые на защиту.

Глава 1 даёт очень краткое введение в историю развития магнитного резонанса и обрисовывает основные физические принципы релаксации ЯМР сигнала. Положительным фактором является то, что здесь, уже в самом начале работы, излагается основная идея раздельного измерения физических параметров: логарифмирование известной формулы Хана и последующее разделения членов с разными степенями по времени. На этой стадии формулируется логическое построение всей диссертационной работы в целом: разработка трёхмерной математической модели релаксации, создание эффективных алгоритмов вычислений, экспериментальная проверка разработанных решений.

Следуя этой логике, в Главе 2 разрабатывается аналитическая модель функции релаксации при наличии макроскопических неоднородностей среды. В развитие предыдущих теоретических работ в этой области, автором предлагается трёхмерная модель, которая, как показано экспериментально, адекватно описывает не только случайные пространственные неоднородности, но и регулярные. Эксперименты выполнялись на созданных автором экспериментальных образцах специальной формы. Численными оценками показано, что для последовательностей градиентного эхо, экспоненциальная аппроксимация функции релаксации ЯМР сигнала содержит только первую и вторую степени времени, причём знак квадратичности позволяет судить о том, какие физические механизмы релаксации доминируют.

Глава 3 посвящена обобщению теоретической задачи, решённой в Главе 2, на более общий случай не только статических неоднородностей среды, но и диффузии ядер. Для этого автором приближённо-аналитически решено известное диффузионное уравнение и получена так называемая полно-диапазонная аппроксимация функции релаксации. Хотя форма функции релаксации в этих приближениях вычислялась и раньше численными методами, аналитическая аппроксимация получена впервые. Аналитическая аппроксимация в широких диапазонах времён релаксации необходима для построения практических алгоритмов, поскольку сокращает время вычислений на порядки, делая возможным работу алгоритмов в практически в реальном масштабе времени.

Глава 4 посвящена разработке алгоритмов физической параметризации. Предложено и реализовано в среде MatLab несколько алгоритмов, из которых наиболее эффективным оказался алгоритм, основанный на адаптивном методе наименьших

квадратов, смысл которого состоит в адаптивном выборе весовых коэффициентов так, чтобы учесть падение полезного сигнала со временем. Но даже этого оказалось недостаточно для устойчивого разделения параметров в условиях реального сигнала на типичных томографах с силой поля 1.5Т, когда отношение сигнал-шум не превышает 20. Поэтому для окончательного решения задачи автору пришлось применить ряд других нововведений, в частности алгоритм ветвящегося пространственного усреднения.

Глава 5 представляет экспериментальные результаты, подтверждающие все ранее сделанные теоретические выводы, и доказывающие эффективность решения задачи, поставленной в диссертационной работе. Все эксперименты выполнялись на стандартных медицинских томографах силой магнитного поля 1.5Т. Поскольку возбуждающие катушки таких томографов рассчитаны на электромагнитную совместимость с биологическими тканями, автору пришлось самостоятельно изготавливать специальные агаровые образцы определённой формы и высокой однородности, что демонстрирует его хорошие экспериментальные навыки. В итоге, была убедительно доказана возможность построения отдельных карт (изображений) градиентов магнитного поля в образцах. Используя оригинальную впервые применённую методику сравнения результатов, получаемых в последовательностях градиентного эхо и спинового эхо, была продемонстрирована более высокая точность вычисления времени поперечной релаксации по сравнению с традиционно применяемой методикой, основанной на аппроксимации релаксационной кривой простой экспонентой. В ходе экспериментов на добровольцах было обнаружено неизвестное ранее явление регулярной группировки областей с градиентами спин-спинового взаимодействия протонов в определённых органах организма человека. Можно посоветовать соискателю продолжить эти исследования.

Научную новизну рассматриваемой работы можно сформулировать следующим образом.

1. Сформулирована аналитическая трёхмерная модель релаксационного сигнала, адекватно описывающая как регулярные, так и случайные неоднородности биологических тканей;
2. Обобщена на трёхмерный случай и экспериментально доказана физическая суть квадратичности функции релаксации, ранее теоретически установленная в одномерном приближении;

3. Объяснена физическая суть ранее наблюдавшегося явления так называемой «многоэкспоненциальности» функции релаксации;

4. Обнаружено ранее не известное явление регулярной группировки областей с градиентами спин-спинового взаимодействия протонов в определённых органах организма человека;

5. Разработаны устойчивые методы измерения физически значимых параметров в функции релаксации МР сигнала, работающие в реальном масштабе времени, несопоставимом с временами порядка одного часа, заявленными для ранее существовавших методик.

В работе не отмечен дискутируемый в томографии вопрос – невозможности диагностики по измеренным физическим параметрам тех или иных тканей человека. Этот вопрос связан с пересечением значений величин этих параметров для нормальных и патологических тканей в реальном организме. Это является недостатком данной работы.

Несмотря на недостатки, работа А.В. Протопопова выполнена на высоком уровне и заслуживает положительной оценки. Судя по списку публикаций соискателя, диссертация выполнена весьма самостоятельно.

Все выводы и научные положения диссертации обоснованы измерениями, расчетами и математическим моделированием. Достоверность результатов подтверждена многочисленными экспериментами, использующими различные методики. Результаты работы апробированы публикациями в ведущих рецензируемых научных журналах и докладами на международных конференциях. В числе публикаций по теме диссертации 3 работы в журналах Web of Science и SCOPUS, 2 в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК, и в 5 других изданиях.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Диссертация А.В. Протопопова «Физическая параметризация релаксационных кривых ЯМР в гетерогенных средах» является законченной научно-квалификационной работой. Она удовлетворяет всем требованиям Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук. За выполненную в диссертации разработку методов физической параметризации релаксационных кривых ЯМР в гетерогенных

средах её автор Протопопов Алексей Владимирович заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.07 – Физика конденсированного состояния.

Официальный оппонент:

Старший научный сотрудник лаборатории ЯМР,  
отдел АЦКП Института проблем химической  
физики РАН

кандидат физ.-мат. наук, старший научный сотрудник

Тарасов Виктор Петрович

«13» февраля 2020 года

142432 Россия, г. Черноголовка, ул. Проспект академика Н.Н. Семёнова, 1

Тел. 8 905 5872356

Эл.почта: tarasov.07@list.ru

Ученый секретарь Института проблем химической физики РАН,

Д.х.н. Психа Б.Г.



Список основных работ официального оппонента Тарасова Виктора Петровича по тематике защищаемой диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет:

1. Чехонин В.П., Абакумов М.А., Мажуга А.Г., Багдинова А.Н., Демихов Е.И., Демихов Т.Е., Мишкинис Б.Я., Константинов М.В., Тарасов В.П., Шумм Б.А., Гишпиус А.А., Гервиц Н.Е., Шумм А.Б., Релаксационные свойства контрастных агентов для магнито-резонансной томографии на основе наночастиц оксида железа в различных магнитных полях, Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 167. № 1. С. 105-107.
2. Arkhangel'skii I. V., Tarasov V. P., Kirakosyan G., Kravchenko O. V., Tsvetkov M. V., Solov'ev M. V., Dobrovolskii Y. A., Shihovzev A. V., Thermoanalytical and NMR investigation of Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. 2018. v. 132. no. 1. pp. 155-163.
3. Чехонин В.П., Абакумов М.А., Мажуга А.Г., Багдинова А.Н., Рыбаков А.С., Курдюков В.Н., Демихов Е.И., Демихов Т.Е., Лысенко В.В., Мишкинис Б.Я., Константинов М.В., Тарасов В.П., Шумм Б.А., Шумм А.Б., Пистрак Г.М., Пистрак А.Г., Дмитриев Д.С., Разработка и производство магнитно-резонансных томографов высокого пространственного разрешения в России, Медицинская физика. 2018. № 3 (79). С. 46-52
4. Tarasov V. P., Kirakosyan G. A., German K. E.,  $^{99}\text{Tc}$  NMR determination of the oxygen content in  $^{18}\text{O}$ -enriched water, Magnetic Resonance in Chemistry. 2018. v. 56. no. 3. pp. 183-189.
5. Демихов Е.И., Лысенко В.В., Костров Е.А., Демихов Т.Е., Рыбаков А.С., Багдинов А.В., Тысячных Ю.А., Константинов М.М., Пистрак Г.М., Шумм Б.А., Тарасов В., Первый отечественный сверхпроводящий томограф с полем 1.5 Тесла для высокоточной медицинской диагностики, Научное приборостроение. 2017. Т. 27. № 1. С. 19-23.