

000107

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля
Российской академии наук
(ИБХФ РАН)

Косыгина ул., д. 4, Москва, 119334,
Тел.: (499) 137-64-20, факс: (499) 137-41-01
E-mail:ibcp@sky.chph.ras.ru

ОКПО 40241274, ОГРН 1037739274308

ИНН/КПП 7736043895/773601001

13.02.2020 № 12113-0215/33

на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Директор ИБХФ им. Н.М.
Эмануэля РАН

д.х.н., профессор Курочкин И.Н.
«13» февраля 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию 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 «Физическая параметризация релаксационных кривых ЯМР в гетерогенных средах» посвящена вопросам обработки изображений, полученных методами магнитно-резонансной томографии (МРТ), и в частности анализу формы релаксационных кривых сигнала МРТ.

Амплитуда сигнала, получаемого в ходе исследования образцов с помощью МРТ, становится тем меньше, чем больше времени прошло с момента возбуждения сигнала импульсом радиочастотного излучения. Этот эффект принято называть релаксацией сигнала, а кривую, которую описывает функция амплитуды от времени – релаксационной кривой. Форма этой кривой зависит от большого числа факторов, таких как структура образца, его химический состав, однородность магнитного поля и т.д. Все эти факторы воздействуют на форму кривой одновременно, и поэтому определение точной величины параметров, характеризующих эти факторы, требует использования математической модели. В данной диссертационной работе была представлена такая модель, позволяющая по форме релаксационной кривой определить такие параметры как протонную плотность, время спин-спиновой релаксации и степени неоднородности магнитного поля и времен релаксации. Это делает данную работу актуальной в для любой области науки, связанной с МРТ.

В диссертации были получены следующие результаты:

1. Разработана аналитическая трёхмерная модель релаксационного сигнала, адекватно описывающая неоднородности биологических тканей и согласующаяся с экспериментами на фантомах в пределах 3%;
2. Разработаны методы, позволяющие измерять в отдельности протонную плотность, градиенты магнитного поля и спин-спинового взаимодействия протонов и время поперечной релаксации;
3. Было показано, что отрицательная квадратичность логарифма функции релаксации определяется градиентами магнитного поля, а положительная – градиентами спин-спинового взаимодействия протонов и проявляется в ранее наблюдавшемся явлении так называемой «многэкспоненциальности» функции релаксации;

Все выводы и научные положения диссертации обоснованы измерениями, расчетами и математическим моделированием. Достоверность результатов подтверждена многочисленными экспериментами, использующими различные методики. Результаты работы прошли апробацию на международных конференциях и опубликованы в 3^x научных статьях в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, в 2^x научных статьях в журнале, входящем в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций. В других журналах опубликовано 5 работ.

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения и пяти приложений. Она содержит 119 страниц основного текста и 62 рисунка в нём, список литературы из 66 наименований, 5 приложений на 14 страницах и 4 рисунка в них.

Во **Введении** обосновывается актуальность темы диссертации, формулируются её цели, научная новизна, практическая значимость результатов и положения, выносимые на защиту.

В **Главе 1** приведен обзор наиболее важных литературных источников. В главе описаны основные физические принципы релаксации ЯМР сигнала и приводятся главные исторические этапы трансформации физических представлений о механизмах релаксации. Кроме того, производится обзор предыдущих попыток сформулировать математическую модель, описывающую поведение релаксационной кривой, и их недостатки, а также объяснение необходимости создания новой, трехмерной модели релаксации сигнала.

Глава 2 посвящена решению задачи построения аналитической модели функции релаксации при наличии макроскопических неоднородностей в изучаемом объекте. В отличие от предыдущих работ, модель, предложенная в данной диссертационной работе, является трехмерной и учитывает непостоянность величины градиента магнитного поля. Полученная модель была испытана на специальном фантоме, создающем плавные градиенты магнитного поля.

В **Главе 3** рассматриваются пути влияния микроскопических неоднородностей среды на форму функции релаксации, главным из которых является диффузия ядер в микроскопических неоднородностях магнитного поля. На основе капиллярной модели Круга была выведена формула, описывающая данный эффект, а также предложена одна из возможных аппроксимаций этой формулы, позволяющая аппроксимировать функцию релаксации на всем диапазоне времен эхо.

В **Главе 4** были описаны методы физической параметризации магнитно-резонансных томограмм, разработанные в ходе научной работы. Из них наиболее совершенным является многоточечный метод с регулировкой, основными достоинствами которого являются устойчивость к шумам, инвариантность относительно параметров используемой последовательности и высокая скорость вычисления.

В **Главе 5**, которая является итоговой в работе, представлены описания экспериментов, направленных на доказательство правильности созданной модели и приведены их результаты, подтверждающие ранее сделанные теоретические выводы и доказывающие правильность и эффективность представленного решения задачи. При этом проведенные эксперименты были поставлены не только на специально изготовленных фантомах, но и на добровольцах, что позволило обнаружить не известное ранее явление регулярной группировки областей с градиентами спин-спинового взаимодействия протонов в определённых органах.

В **Заключении** сформулированы основные выводы и результаты диссертационной работы.

Полученные в данной диссертационной работе результаты представляют несомненный интерес и рекомендуются для использования в организациях, занимающихся исследованиями в области МРТ, а также конструированием и сборкой магнитно-резонансных томографов, таких как: Физический институт имени П.Н.Лебедева РАН, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Институт физики Казанского федерального университета и др.

Диссертационная работа не лишена недостатков:

1. Методы физической параметризации магнитно-резонансных томограмм, предложенные в работе, имеют ограничение минимального измеряемого времени спин-спиновой релаксации в образцах со значительной неоднородностью среды. Это ограничение обусловлено высокой скоростью релаксации сигнала, получаемого от образца, что требует очень малых временных промежутков между получаемыми эхо (порядка 1 мс). Подобные промежутки не всегда достижимы для коммерческих последовательностей.
2. Представленные методы физической параметризации уязвимы к воздействию артефактов, таких как артефакты движения. Это накладывает ограничения на исследования движущихся органов и тканей человеческого тела, (легкие и сердце).
3. Эксперимент с пробирками, заполненными контрастным веществом, был проведен при комнатной температуре, в то время как табличные значения для параметра контрастного вещества были приведены для температуры человеческого тела. Было бы логично провести дополнительный эксперимент при температуре человеческого тела, чтобы проверить правильность пересчета параметра контрастного вещества для комнатной температуры.

Приведенные замечания не снижают высокой научной ценности представленной работы и значимости вклада в развитие методов диагностики, основанных на МРТ, в частности диагностики онкологических заболеваний.

Автореферат полностью соответствует содержанию и результатам диссертации.

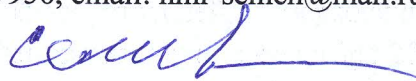
Диссертационная работа «Физическая параметризация релаксационных кривых ЯМР в гетерогенных средах», представленная Протопоповым Алексеем Владимировичем, является законченным научным исследованием, по своей тематике полностью соответствует заявленной специальности и удовлетворяет условиям, установленным в Положении о присуждении учёных степеней, утверждённом постановлением №842 Правительства Российской Федерации от «24» сентября 2013 г., а автор работы, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.07 – «Физика конденсированного состояния».

Доклад по материалам диссертационной работы был представлен автором на семинаре лаб. 0501 ИБХФ РАН.

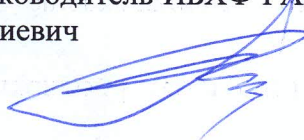
Отзыв на диссертацию составлен г.н.с. лаб. 0501 ИБХФ РАН д.б.н. Семеновой Н.А. и одобрен на семинаре лаб. 0501 ИБХФ РАН.

Г.н.с. лаб. 0501 ИБХФ РАН д.б.н. Семенова Наталия Александровна.

119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4, тел:+7-916-536-7956, email: nmr-semen@mail.ru



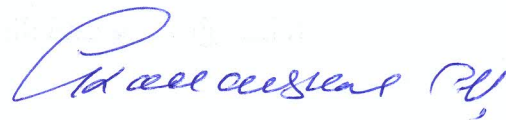
Зав. лаб. 0501 ИБХФ РАН, научный руководитель ИБХФ РАН чл-корр. РАН, д.х.н., профессор, Варфоломеев Сергей Дмитриевич



119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4, тел: +7 (499) 137-64-20

email:sdvarf@sky.chph.ras.ru

Ученый секретарь ИБХФ РАН,
д.б.н.



Список основных работ сотрудников ведущей организации Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля по тематике защищаемой диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет:

1. Семенова Н.А., Манжурцев А.В., Меньщиков П.Е., Ублинский М.В., Ахадов Т.А., Магнито-резонансная спектроскопия: неинвазивные исследования метаболизма мозга человека в норме и патологии, Успехи физиологических наук. 2019. Т. 50. № 1. С. 58-74.
2. Меньщиков П.Е., Ахадов Т.А., Ублинский М.В., Манжурцев А.В., Семенова Н.А., Магнито-резонансная спектроскопия в исследованиях нарушения метаболизма ГМ при тяжелой ЧМТ у детей, Детская хирургия. 2019. Т. 23. № 1S3. С. 42.
3. Варфоломеев С.Д., Семенова Н.А., Быков В.И., Цыбенкова С.Б., Кинетика химических процессов в мозге человека. Моделирование bold-сигнала при ФРМТ исследовании, Доклады Академии наук. 2019. Т. 488. № 2. С. 157-161
4. Menshchikov P., Semenova N., Manzhurtsev A., Ublinskiy M., Akhadov T., 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. v. 82. no. 1. pp. 11-20.
5. Меньщиков П.Е., Семенова Н.А., Манжурцев А.В., Мельников И.А., Ублинский М.В., Ахадов Т.А., Варфоломеев С.Д., НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА АСПАРТАТА, ГЛУТАМАТА И N-АЦЕТИЛАСПАРТАТА В МОЗГЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ ПО ДАННЫМ ПРОТОННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ, Биофизика. 2018. Т. 63. № 6. С. 1204-1210.
6. Манжурцев А.В., Семенова Н.А., Ахадов Т.А., Божко О.В., Варфоломеев С.Д., ОПТИМИЗАЦИЯ ОТНОШЕНИЯ СИГНАЛ/ШУМ В МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫХ СПЕКТРАХ 31P ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА IN VIVO, Известия Академии наук. Серия химическая. 2018. № 4. С. 647-654.
7. Меньщиков П.Е., Семенова Н.А., Ахадов Т.А., Божко О.В., Варфоломеев С.Д., РОСТ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ γ -АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ У ДЕТЕЙ С ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ПО ДАННЫМ ПРОТОННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ IN VIVO, Биофизика. 2017. Т. 62. № 6. С. 1221-1231.
8. Меньщиков П.Е., Ахадов Т.А., Семенова Н.А., ИЗМЕРЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ АСПАРТАТА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ЧЕЛОВЕКА IN VIVO

МЕТОДОМ ПРОТОННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ, Краткие сообщения по физике Физического института им. П.Н. Лебедева Российской Академии Наук. 2017. Т. 44. № 3. С. 8-15.

9. Меньшиков П.Е., Семенова Н.А., Ублинский М.В., Ахадов Т.А., Кешишян Р.А., Лебедева И.С., Омельченко М.А., Каледа В.Г., Варфоломеев С.Д., ¹H-МРС И ИМПУЛЬСНАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ MEGA-PRESS В ИССЛЕДОВАНИИ БАЛАНСА ВОЗБУЖДАЮЩЕГО И ТОРМОЗНОГО НЕЙРОМЕДИАТОРОВ В МОЗГЕ ПАЦИЕНТОВ С УЛЬТРАВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ, Доклады Академии наук. 2016. Т. 468. № 1. С. 103.

10. Манжурцев А.В., Семенова Н.А., Ублинский М.В., Ахадов Т.А., Варфоломеев С.Д., ВЛИЯНИЕ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ НА ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОТОНСОДЕРЖАЩИХ МЕТАБОЛИТОВ И МАКРОЭРГИЧЕСКИХ ФОСФАТОВ В КОРЕ МОЗГА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ ПО ДАННЫМ МЕТОДОВ 1H И 31P МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ, Известия Академии наук. Серия химическая. 2016. № 6. С. 1630-1636.