

«Утверждаю»

Проректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»



А.А. Федянин
А.А. Федянин

26 окт. 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на диссертационную работу Трепаковой Александры Игоревны на тему «Развитие метода магнитно-резонансной визуализации по ядрам ^{13}C и ^{15}N поляризованных параводородом молекул», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества

Диссертация **Трепаковой Александры Игоревны** посвящена изучению гетероядерной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с применением методов гиперполяризации на основе спинового изомера водорода – параводорода. Актуальность данного исследования обусловлена трудностью проведения МРТ с использованием гетероядер, например, ^{13}C или ^{15}N , для регистрации сигнала в связи с низкой чувствительностью метода МРТ в условиях теплового равновесия. Однако в настоящее время развитие метода МРТ является актуальной задачей, так как МРТ активно используется для диагностики различных заболеваний и исследований в области химии и биологии. Неинвазивность метода позволяет исследовать процессы, не нарушая их протекания. Кроме того, информация, которая получена с помощью гетероядерной МРТ, является уникальной и дополняющей протонную томографию. В данной работе представлены экспериментальные данные МРТ с регистрацией сигнала как по ядрам ^{13}C , так и с регистрацией по ядрам ^{15}N .

По результатам диссертационной работы опубликовано 7 статей, входящих в международные реферативные базы данных Web of Science и Scopus. Также результаты были представлены на большом количестве международных и российских конференций. Таким образом, можно сделать вывод о надежности и значимости полученных результатов.

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания экспериментальных методов и результатов исследований, заключения и выводов, списка сокращений, списка используемой литературы и Приложения. Работа изложена на 171 странице, содержит 58 рисунков (из них два в Приложении) и 4 таблицы. Библиография включает 172 наименования.

Во Введении раскрыта актуальность исследования, сформулированы цели и задачи исследования, описана степень разработанности исследованной темы, новизна и практическая значимость результатов работы, представлены положения, выносимые на защиту, указан личный вклад автора, достоверность и апробация полученных результатов.

В Главе 1 приводится обзор работ по выбранной области исследования, включающий в себя описание состояния текущего развития метода гетероядерной магнитно-резонансной томографии, методов гиперполяризации, способов переноса поляризации на гетероядро в экспериментах с использованием гиперполяризации на основе параводорода, а также условий проведения исследований *in vivo* и биологической значимости использованных в исследовании объектов.

В Главе 2 обсуждаются методики проведения гиперполяризационных экспериментов с использованием индуцированной параводородом поляризации ядер (ИППЯ) и усиления сигналов в процессе обратимого обмена (SABRE – Signal Amplification by Reversible Exchange), описаны методики обогащения водорода долей параводорода, подробно представлены экспериментальные условия и параметры импульсных последовательностей для каждого из разделов.

В Главе 3 представлены результаты гетероядерной МРТ с использованием методик ИППЯ и SABRE. Автором работы представлены результаты гетероядерной МРТ по ядрам ^{13}C с использованием метода ИППЯ с гидрированием по боковой цепи и применением двух различных методов для переноса поляризации на гетероядро для таких соединений как ^{13}C -этилацетат и ^{13}C -аллилпируват. Установлено, что метод переноса поляризации с применением слабых магнитных полей является более эффективным и обеспечивает бóльшие уровни поляризации ^{13}C , чем метод с использованием специализированных импульсных последовательностей типа INEPT (insensitive nuclei enhanced by polarization transfer, нечувствительные ядра,

усиленные с помощью переноса поляризации). В связи с этим в экспериментах МРТ по ядрам ^{13}C с использованием ИППЯ и слабых магнитных полей для переноса поляризации достигаются большие значения отношения сигнал/шум. В работе также представлены результаты гетероядерной МРТ по ядрам ^{15}N с использованием метода SABRE и применением слабых магнитных полей для переноса поляризации на гетероядра в таких соединениях как метронидазол- $^{15}\text{N}_2$, метронидазол- $^{15}\text{N}_3$ и ниморазол- $^{15}\text{N}_3$. Для ниморазола- $^{15}\text{N}_3$ продемонстрирована возможность регистрации изменения ^{15}N МРТ изображения во времени. Также в Главе 3 большое внимание уделено развитию метода SLIC-SABRE для гетероядерной МРТ (SLIC – Spin Lock Induced Crossing, т.е. вызванное спинами запираение). Продemonстрирована возможность получения МРТ по ядрам ^{15}N биологически совместимых соединений, таких как ^{15}N -никотинамид, 4-диметиламинопиридин, фампридин и ^{15}N -фампридин. Установлено, что наиболее оптимальной импульсной последовательностью для регистрации МРТ изображений в экспериментах с использованием метода SLIC-SABRE является известная быстрая малоугловая последовательность FLASH.

Работа Трепаковой А.И. выполнена на высоком научном уровне, изложена ясным языком, обладает целостностью и понятной логикой. В работе решены поставленные научные задачи, а объем диссертации соответствует требованиям, предъявляемым к научно-квалификационной работе на соискание степени кандидата наук. Автореферат диссертации соответствует основным положениям диссертации, ее содержанию. Достоверность результатов и личный вклад автора не вызывает сомнений, что было дополнительно выявлено в процессе обсуждения доклада А.И.Трепаковой на семинаре в МГУ.

Тем не менее, следует отметить ряд замечаний/вопросов:

1. Полученные в диссертации значения отношения сигнала к шуму (ОСШ), которые автор оценивает в несколько сотен и даже тысяч единиц, представляются завышенными. Возможно, это связано с выбранной автором, но не описанной в работе процедурой измерения среднего значения шума и его среднеквадратичного отклонения. Поэтому наблюдается противоречие между декларируемым высоким ОСШ и достигнутой низкой детализацией изображений. При указанных значениях

ОСШ можно было бы на порядок уменьшить объем сканируемых вокселей и повысить детализацию изображений.

2. На ряде изображений (рис. 17, 19, 22, 25, два изображения на рис. 26) отсутствуют шкалы яркости. Хотя на некоторых изображениях они все же имеются, принцип калибровки их яркости не раскрывается.

3. Подписи к рисункам, к сожалению, малоинформативны – было бы правильно для каждого изображения указать наиболее существенную информацию – что на рисунке изображено, какой образец и в каком поле испытывался, какая импульсная последовательность применялась для съемки, сколько времени осуществлялось сканирование. Вместо этого приходится разыскивать параметры сканирования в разных разделах.

4. Применяемый в работе 7-Тл МРТ сканер обозначен в тексте как томограф для животных. Но поскольку эксперименты на животных не проводились, лучше было бы называть 7-Тл прибор томографом с горизонтальным полем, а 9.4-Тл спектрометр с градиентной системой микротомографом с вертикальным полем.

5. Неясно, зачем на стр. 33 приведены формулы для волновых функций синглетного и триплетного состояний. Никакие операции в ходе изложения с ними не проводятся, они ничего не проясняют и для чего приводятся непонятно.

6. В литературном обзоре имеются не вполне корректные утверждения. Например, при описании К-пространства на стр. 22-23 сказано: «Матрица имеет симметрию, в которой верхняя правая четверть матрицы и нижняя левая четверть одинаковы. Также одинаковы верхняя левая и нижняя правая четверти матрицы». На деле это справедливо только для действительной части матрицы, тогда как у мнимой её части эти четверти отличаются знаком.

7. Вместе с тем остается неясным, по каким критериям производился выбор размера матрицы при записи исходных данных и размер матрицы при заполнении нулями, в частности, в исследованиях с метронидазолом- $^{15}\text{N}_2$, метронидазолом- $^{15}\text{N}_3$ и ниморазолом- $^{15}\text{N}_3$, где размер матрицы при заполнении нулями был 512×512 .

8. Названия разделов 3.1.1. и 3.1.2. сформулированы в виде «Эксперименты с этилацетатом» и «Эксперименты с аллилпируватом», в то время как результаты представлены для обогащенных изотопом ^{13}C соединений (^{13}C -этилацетат и ^{13}C -аллилпируват). Это следовало бы конкретизировать.

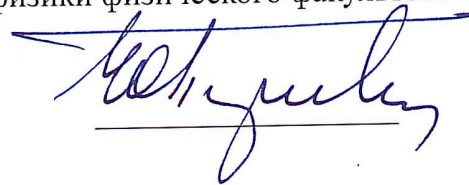
9. В работе не отмечено, какие значения отношения сигнал/шум являются оптимальными и приемлемыми для биомедицинских исследований. Насколько достигнутые в работе отношения сигнал/шум позволят использовать представленные методы в реальных биомедицинских исследованиях и насколько данные значения ОСШ изменятся в процессе проведения *in vivo* экспериментов?

Указанные замечания не умаляют ценности работы и не снижают достоинства диссертационного исследования, хотя в процессе защиты, конечно, потребуют разъяснений.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа Трепаковой Александры Игоревны «Развитие метода магнитно-резонансной визуализации по ядрам ^{13}C и ^{15}N поляризованных параводородом молекул» по уровню выполнения, объему, актуальности, новизне и значимости полученных результатов представляет собой полноценное законченное научное исследование, содержащее решение задач, имеющих важное значение для физики и химии горения, вполне соответствуя требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, в т.ч. п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (в текущей редакции). Поэтому автор работы, Трепакова Александра Игоревна, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Диссертационная работа и отзыв были рассмотрены и одобрены на совместном семинаре лаборатории МРТ кафедры медицинской физики физического факультета МГУ и лаборатории магнитной томографии и спектроскопии факультета фундаментальной медицины МГУ 27.09.2023 г.

Отзыв подготовил доктор физико-математических наук по специальности 01.04.03 – радиофизика, профессор кафедры медицинской физики физического факультета МГУ Пирогов Юрий Андреевич:



Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры медицинской физики Физического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, протокол заседания № 11 от 21 октября 2023 г.

Заведующий кафедрой медицинской физики Физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, академик РАН Панченко Владислав Яковлевич:



Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д.1, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова.

Телефон: +7 (495) 939-10-00

Электронная почта: info@rector.msu.ru

Секретарь заседания: Ирошников Н.Г.



Заместитель декана физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова по научной работе, д.ф.-м.н., профессор Форш Павел Анатольевич



«24» октября 2023 года