

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 003.014.02 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТА
ХИМИЧЕСКОЙ КИНЕТИКИ И ГОРЕНИЯ ИМ. В. В. ВОЕВОДСКОГО СИБИРСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 16.10.2019, № 6

О присуждении Городецкому Артему Александровичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация **«Развитие методов томографии ЭПР и ОМРТ для визуализации оксигенации и ацидоза биологических тканей»** в виде рукописи по специальности 01.04.17 – «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества» принята к защите 10 июля 2019 г., протокол № 4, диссертационным советом Д 003.014.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук (ИХКГ СО РАН), Министерство науки и высшего образования РФ, 630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, д. 3, приказ о создании диссертационного совета №1511/нк-от 25.11.2016 года.

Соискатель *Городецкий Артем Александрович*, 1992 года рождения, на момент защиты диссертации работает в должности младшего научного сотрудника в лаборатории магнитной радиоспектроскопии в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), Министерства науки и высшего образования РФ. В 2015 году соискатель получил степень магистра в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (НГУ) по специальности 03.04.02 – «физика». В

период подготовки диссертации с сентября 2015 года по июнь 2019 года Городецкий А. А. обучался в очной аспирантуре НГУ по специальности 03.06.01 – «физика и астрономия».

Диссертация выполнена в лаборатории магнитной радиоспектроскопии НИОХ СО РАН.

Научный руководитель – доктор физико-математических наук, профессор *Багрянская Елена Григорьевна*, директор НИОХ СО РАН.

Официальные оппоненты:

1. *Мотякин Михаил Викторович*, доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории спиновой химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н. Н. Семёнова Российской академии наук (ФИЦ ХФ РАН);
2. *Марьясов Александр Георгиевич*, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории теоретической химии ИХКГ СО РАН,

дали **положительные отзывы** на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук (МТЦ СО РАН), в своем **положительном заключении**, подписанном старшим научным сотрудником лаборатории МРТ технологии, к.ф.-м.н *Савеловым Андреем Александровичем* и утвержденном директором, д.ф.-м.н *Ивановым Константином Львовичем*, указала следующие замечания:

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 расхождения результата с

литературными данными, целесообразно рассмотреть возможные источники ошибок.

3. Рис. 51 рекомендуется дополнить количественными статистическими характеристиками достоверности различий 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”.

Однако в отзыве отмечено, что данная диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», а ее автор, *Городецкий А.А.*, заслуживает присвоения ему искомой ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Соискатель имеет 3 опубликованные научные работы в международных рецензируемых научных изданиях, входящих в список ВАК, общим объемом 54 стр. (включая дополнительные материалы). 10 работ опубликовано в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов. Личный вклад соискателя в опубликованные работы составляет примерно 80%.

Публикации по теме диссертации:

1. **Gorodetsky A. A.**, Kirilyuk I. A., Khramtsov V. V., Komarov D. A. Functional electron paramagnetic resonance imaging of ischemic rat heart: Monitoring of tissue oxygenation and pH //Magnetic resonance in medicine. – 2016. – Т. 76. – №. 1. – С. 350-358.
2. **Gorodetskii A. A.**, Eubank T. D., Driesschaert B., Poncelet M., Ellis E., Khramtsov V. V., Bobko A. A. Oxygen-induced leakage of spin polarization in Overhauser-enhanced magnetic resonance imaging: Application for oximetry in tumors //Journal of Magnetic Resonance. – 2018. – Т. 297. – С. 42-50.
3. **Gorodetskii A. A.**, Eubank T. D., Driesschaert B., Poncelet M., Ellis E., Khramtsov V. V., Bobko A. A. Development of multifunctional Overhauser-enhanced magnetic resonance imaging for concurrent in vivo mapping of tumor

interstitial oxygenation, acidosis and inorganic phosphate concentration //Scientific Reports. – 2019– Т. 9. – №. 1. – С. 1-11.

На автореферат диссертации поступило 5 отзывов. Все отзывы положительные, из них 3 содержат замечания. Отзывы поступили от: доктора физико-математических наук **Тарасова Валерия Федоровича**, заведующего лабораторией спиновой химии ФИЦ ХФ РАН; доктора химических наук, профессора **Голубевой Елены Николаевны**, ведущего научного сотрудника кафедры химической кинетики химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»; кандидата физико-математических наук **Исаева Николая Павловича**, научного сотрудника лаборатории химии и физики свободных радикалов ИХКГ СО РАН; кандидата физико-математических наук **Глазачева Юрия Ивановича**, научного сотрудника лаборатории химии и физики свободных радикалов ИХКГ СО РАН; кандидата физико-математических наук **Вебера Сергея Леонидовича**, старшего научного сотрудника лаборатории ЭПР-спектроскопии МТЦ СО РАН.

В отзыве **Тарасова В.Ф.** имеются следующие замечания:

1. В работе использовались довольно экзотические и коммерчески недешевые стабильные радикалы ^2H , ^{15}N -ДКП, RSG, dTAM, dpTAM. К сожалению, текст автореферата не содержит и намека на необходимость их исключительного использования в тех или иных случаях.
2. Результаты аналитических исследований даны без определения критериев их применимости, что особенно важно для тех случаев, когда они используются при решении обратных задач.

В отзыве **Исаева Н.П.** имеется замечание:

1. При рассмотрении полуэмпирического подхода для одновременного определения C , pO_2 , pH , P_i в автореферате не было сказано про взаимное влияние этих параметров на точность и границы применимости их экспериментального одновременного определения, так как, например, оба pH и P_i влияют на форму спектра.

В отзыве *Глазачева Ю.И.* имеется следующее замечание:

1. Вклад в частотный обмен, наблюдаемый в радикале $dpTAM$, может давать, в частности, протонный обмен с любой ионизируемой группой, однако автор говорит только о фосфатной. Хочется понять, чем это обосновано.

В отзыве *Голубевой Е.Н.* замечаний нет.

В отзыве *Вебера С.Л.* замечания отсутствуют.

В положительных отзывах оппонентов в качестве замечаний указываются:

- В литературном обзоре (глава 1) на 4-ом рисунке использованы метки в виде звездочек, значение которых не разъяснено, подпись к этому рисунку лучше сделать более подробной, либо убрать метки. (*Марьясов А.Г.*)

- В подразделе 2.1.12 сказано, что при обработке первичных экспериментальных данных для избегания появления искажений при 256 экспериментальных точках на проекцию, эти проекции дополнялись 64 нулями с обеих сторон, тогда как количество нулевых точек должно быть равно количеству экспериментальных (по 128 точек с каждого конца) для ликвидации корреляций между краями при использовании преобразования типа Фурье. (*Марьясов А.Г.*)

- В модели для определения распределения неорганического фосфата 4.1.4 используется серия упрощающих предположений. Было бы полезно сравнить упрощенные и более точные формулы для нахождения диапазона параметров, где искажения из-за упрощений не существенны. (*Марьясов А.Г.*)

- Для обработки экспериментальных данных автором разработано несколько оригинальных программ, которые уместно было бы защитить как объекты авторского права, зарегистрировав их официально, и, независимо от регистрации, привести в работе как приложения. (*Марьясов А.Г.*)

- В работе недостаточно четко сформулированы основные достоинства разработанного автором алгоритма реконструкции спектрально-пространственных томограмм. Чем данный алгоритм лучше уже существующих? (*Мотякин М.В.*)

- В работе не указаны спектральное и пространственное разрешения восстановленных образов в ЭПР и ОМРТ томографических экспериментах.

(Мотякин М.В.)

- В ОМРТ экспериментах живой организм подвергался СВЧ облучению мощностью 16 Вт в течение ~ 15 мин. Даже при хорошем отводе тепла в образце возникает градиент температуры. Учитывалось ли это в конечных результатах? *(Мотякин М.В.)*

Во всех отзывах отдельно отмечается, что указанные замечания не снижают научной и практической значимости диссертационной работы. Все отзывы заканчиваются выводом, что диссертационная работа Городецкого А.А. **полностью соответствует** требованиям, которые ВАК предъявляет к кандидатским диссертациям, а ее автор – Городецкий Артем Александрович – заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью оппонентов и сотрудников ведущей организации в области спектроскопии и томографии магнитного резонанса, что подтверждается наличием у них публикаций ряда научных работ в данных областях исследований, в том числе соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя и опубликованных в ведущих российских и международных журналах и изданиях.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- *разработан* алгоритм реконструкции малоракурсных спектрально-пространственных томограмм ЭПР, не искажающий спектральную информацию;

- *получены* карты распределения рН и концентрации кислорода миокардиальной ткани крысы в условиях локальной ишемии;

- *исследован* эффект влияния парамагнитных примесей на утечку спиновой поляризации в экспериментах ОМРТ для системы двух спинов – протонов воды и электронных спинов контрастного агента;

- *предложен* способ расчета, позволяющий существенно улучшить точность определения концентрации кислорода в водных образцах и биологических тканях с помощью метода ОМРТ;

- *исследована* зависимость сигнала ОМРТ от мощности накачки ЭПР, парциального давления кислорода (pO_2), рН, концентрации неорганического фосфата (P_i) в экспериментах с использованием дейтерированного монофосфорилированного триарилметильного радикала в качестве контрастного агента;

- *разработано* полуэмпирическое описание зависимостей сигнала ОМРТ и их отношений от мощности накачки ЭПР, pO_2 , рН, P_i для экспериментов с использованием дейтерированного монофосфорилированного триарилметильного радикала в качестве контрастного агента;

- *продемонстрирована* возможность одновременной визуализации параметров pO_2 , рН и P_i на фантомных образцах;

- *получены* карты распределения параметров pO_2 , рН и P_i в опухолевой и здоровой ткани молочной железы мыши *in vivo*.

Теоретическая значимость исследования обосновывается тем, что:

- До 2016 года применение метода ЭПР для измерения рН осуществлялось только в рамках спектроскопического подхода. В данной диссертационной работе было осуществлено первое применение ЭПР-томографии для визуализации рН живого биологического объекта. Опубликованная в 2016 году статья по материалам диссертации вызвала интерес в развитии этого направления другими научными группами;

- Ранее в научных работах направленных на визуализацию концентрации кислорода с помощью метода ОМРТ, не учитывался эффект влияния кислорода на фактор утечки. В диссертационной работе и статье, опубликованной по материалам диссертации в 2018 году, показано, что игнорирование этого эффекта приводило к существенным ошибкам вычисления концентрации

кислорода. Таким образом, можно заявить, что полученные результаты будут использованы другими научными группами и повлияют на дальнейшее развитие этого научного направления;

- В диссертационном исследовании впервые использовался один контрастный агент для одновременной визуализации pO_2 , pH и Pi . Также необходимо отметить, что это первое использование триарилметильного радикала для визуализации pH и первое применение методов ЭПР для визуализации Pi . Ранее в этой области науки триарилметильные радикалы использовались только для визуализации pO_2 , а возможность измерения pH и Pi была продемонстрирована только в рамках спектроскопического подхода. Проведенные исследования в перспективе могут повлиять на развитие направления синтеза и дизайна новых спиновых зондов на основе триарилметильных радикалов, спектры ЭПР которых обладают чувствительностью не только к концентрации кислорода, но и другим параметрам;

- В совокупности, применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы современные экспериментальные методики, проведен тщательный и квалифицированный анализ экспериментальных данных и проведено сопоставление с литературными данными.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: впервые были получены карты оксигенации и pH миокардиальной ткани при локальной ишемии; был разработан метод, позволяющий одновременно визуализировать pO_2 , pH и Pi . Проведенные исследования являются интересными и важными с точки зрения потенциального применения в биологии и медицине и могут быть использованы не только для изучения ишемии и раковых опухолей, но и для исследования других патологий.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что: сделанные выводы и полученные научные результаты основаны на применении современных экспериментальных, теоретических и программных методов и

подходов; *проведены* тщательные экспериментальные измерения и проведены сопоставления полученных результатов с известной совокупностью литературных данных. Соискателем подробно изучен предыдущий опыт и достижения других авторов, *проведены* необходимые эксперименты и расчеты, подтверждающие надежность и достоверность полученных результатов; *установлено* хорошее согласие с результатами, опубликованными в литературе.

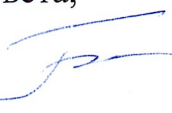
Личный вклад соискателя состоит в сборе и анализе литературных сведений по теме диссертации; в постановке задач, разработке плана исследований, обсуждении результатов и подготовке текста публикаций по теме диссертации. Весь объем экспериментальных данных был получен и обработан непосредственно автором. Теоретическое описание, использованное для одновременной визуализации параметров pH , pO_2 и P_i , было разработано автором. Алгоритм реконструкции спектрально-пространственных томограмм был разработан совместно с к.х.н. Д.А. Комаровым.

На заседании *16 октября 2019 г.* Диссертационный совет принял решение присудить *Городецкому Артему Александровичу* ученую степень кандидата физико-математических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 10 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании и голосовании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 17, против присуждения ученой степени – 0, недействительных бюллетеней – 0.

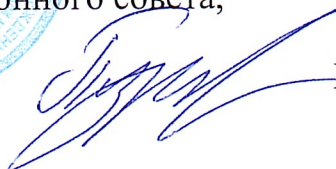
Председатель диссертационного совета,

д-р. физ.-мат. наук

 Багрянский Виктор Андреевич

Ученый секретарь диссертационного совета,

канд. хим. наук

 Поздняков Иван Павлович

«16» октября 2019 г.

