

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Бородина
Олега Юрьевича «Сравнительное изучение комплексов гадолиния и
марганца для динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии
головного мозга (экспериментально-клиническое исследование)»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по
специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и
14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Актуальность избранной темы исследования

Актуальность темы диссертации не вызывает сомнения. В экономически развитых странах смертность от цереброваскулярной патологии головного мозга и онкологических заболеваний занимает ведущие места в общей структуре смертности, уступая только болезням сердца. Поэтому исследования направленные на снижение заболеваемости, ранней и эффективной диагностике, а также пациент-ориентированному лечению сосудистой и онкологической патологии головного мозга имеют не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость.

Лучевая диагностика сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга является ведущим методом для постановки диагноза и включает в себя рентгеновскую компьютерную томографию (РТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и магнитно-резонансную ангиографию (МРА). Наиболее подходящей медицинской технологией для оценки состояния головного мозга, несомненно, является магнитно-резонансная томографическая диагностика в сочетании с ангиографией с контрастным усилением. В настоящее время бесконтрастная МРА является методом выбора для первичной диагностики сосудистой патологии головного мозга в силу ее неинвазивности и высокой диагностической эффективности в отношении сосудистых аневризм и артерио-венозных мальформаций. Применение контрастных методик на основе МРА способно повысить диагностическую

эффективность в выявлении патологических изменений сосудов головного мозга не только в случае цереброваскулярных заболеваний, но и при новообразованиях головного мозга различного генеза. При этом появляется возможность провести дифференциальную диагностику между злокачественными и доброкачественными опухолями по степени выраженности неоангиогенеза.

Ограничением к широкому медицинскому применению МРА сосудов головного мозга является отсутствие в России производства оригинальных отечественных контрастных средств для МРТ и контрастной МРА. Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику отечественных контрастных препаратов является актуальной с научной точки зрения и значимой с практической точки зрения задачей. Появление в арсенале отечественной фармакологии эффективных, безопасных и доступных контрастных средств для МРТ будет способствовать широкому использованию метода контрастной МРА в медицинской практике.

Арсенал имеющихся в России контрастных препаратов представлен только соединениями на основе редкоземельного металла гадолиния. Однако свободный гадолиний обладает выраженным цитопатическим эффектом, т.к. не имеет собственного пути метаболизма в организме человека и вызывает фиброз в области накопления. Поэтому, накопление токсических концентраций гадолиния в головном мозге может приводить к развитию паркинсонизма. В литературе описаны случаи накопления ионов гадолиния в области базальных ядер головного мозга при частом использовании гадолиниевых контрастных препаратов, особенно у пациентов детского возраста и у онкологических пациентов при необходимости динамического наблюдения и контроля проводимой химиолучевой терапии. Линейка гадолиниевых контрастных препаратов представлена соединениями имеющими различную (линейную и макроциклическую) химическую структуру. Однако, системных научных исследований, позволяющих дать объективную сравнительную оценку показателей эффективности и

безопасности линейных (Gd-DTPA) и циклических (Gd-DO3A, Gd-DOTA) гадолиниевых препаратов при контрастной МРА сосудов головного мозга, проведено недостаточно, а их результаты противоречивы и не позволяют сделать однозначные выводы.

Таким образом, автором была обоснована необходимость проведения комплексного научного исследования по разработке методологии комплексной экспериментальной оценки лекарственных средств для контрастной МРТ и МРА и использования этой методологии для поиска и изучения нового класса парамагнитных контрастных веществ на основе ионов марганца.

Целью диссертационного исследования стало проведение сравнительной эффективности гадолиний- и марганецсодержащих хелатных контрастных соединений для динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии в эксперименте и оценка перспективности их клинического применения для диагностики сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга.

Научная новизна и теоретическая значимость диссертационной работы

Автором впервые проведено комплексное исследование различных гидрофильных парамагнитных контрастных соединений для МРТ на основе комплексонов марганца с ЦДТА, ДТПА и ЭДТА при разных путях введения, определен класс их токсичности на основе параметров летальной дозы. Новизна полученных диссертантом результатов не может вызывать сомнений, поскольку эти контрастные соединения были синтезированы по оригинальной методике на кафедре органической химии и технологии органического синтеза института физики высоких технологий ФГБОУ НИ ТПУ под шифрами Mn-ДТПА, Mn-ЭДТА и MnЦДТА и подлежат защите в соответствии патентом Российской Федерации «Способ контрастированной магнитно-резонансной ангиографии сосудов головного мозга» (№2546092 с приоритетом изобретения 20.12.2013 г.).

Получены первые экспериментальные данные оценки контрастирующей способности марганцевых соединений с использованием метода релаксометрии проб и прямого сравнения с гадолиниевыми препаратами, что позволило предложить новый подход к определению дозирования марганецсодержащих контрастных средств для МРТ для достижения эквивалентном соотношения по уровню контрастирующего эффекта.

Впервые разработаны методические основы оценки фармакокинетики и контрастирующей способности парамагнетиков методами не только конвенциональной МРТ, но и при динамической контрастной МРА, что значительно повышает требования к разрабатываемым контрастным соединениям.

Диссертантом впервые проведена фундаментальная разработка методики динамической контрастной МР-ангиографии в эксперименте и доказан одинаковый контрастирующий эффект между официально зарегистрированным Минздравом России контрастным препаратом на основе Gd-DO3A (гадовист) и новым веществом Mn-CDTA (условное наименование Цикломанг) при динамической контрастной МР-ангиографии *in vivo*. Предложенная автором диссертации методика позволяет разделить сосудистые структуры всего головного мозга путем увеличения «взвешенности» артерий и вен в разные фазы динамического контрастного исследования с одновременным получением высокого пространственного разрешения в плоскости среза и по его толщине.

Впервые определены характеристики соотношения скорости введения болюса, оптимальной дозы контрастного препарата и сопоставимого по длительности исследования объема болюса для проведения динамической контрастной МРА.

Впервые на основе экспериментальных данных разработана методология проведения динамической контрастной МРА у пациентов с заболеваниями сосудов головного мозга (артерий и вен) и пациентов

онкологического профиля с первичными новообразованиями (глиомами), в том числе после проведенного специального комплексного противоопухолевого лечения с целью динамического наблюдения и дифференциальной диагностики рецидива от стабилизации онкологического процесса.

В диссертационной работе впервые проведено сравнение параметров диагностической эффективности оценки характеристик сосудистых пороков развития по типу артериальных аневризм и сосудистых мальформаций артериального и венозного русла между времяпролетной бесконтрастной МРА и при динамической контрастной МРА.

Впервые показано преимущество разработанной новой контрастной методики визуализации сосудов в отношении смешанных артериальных и венозных мальформаций, в том числе с описанием семиотики скрытых сосудистых мальформаций по типу венозной ангиомы и нетромбированной кавернозной ангиомы.

Диссертант впервые предложил классифицировать гемодинамику опухолевых образований головного мозга для упрощения динамического наблюдения онкологических пациентов после специального противоопухолевого лечения.

В работе впервые определены критерии рецидива для опухолей различного уровня злокачественности в сравнении с данными перфузионной МРТ.

Полученные диссертантом результаты подтвердили перспективность внедрения циклического парамагнитного соединения на основе марганца с ДЦТА Mn-CDTA (условное наименование Цикломанг) в качестве нового контрастного лекарственного препарата для МРТ и для динамической контрастной МРА.

На основе проспективного анализа диагностической эффективности методики контрастной ангиографии для диагностики сосудистых пороков и онкологических заболеваний головного мозга впервые подтверждена

необходимость внедрения в протокол доклинических испытаний методов специфической активности контрастных соединений для МРТ импульсной последовательности с динамической контрастной МРА, что позволяет дать объективную оценку уровня контрастирующего эффекта артерий и вен у различных экспериментальных животных.

Практическая значимость результатов исследования

Диссертационная работа Бородина О.Ю. имеет несомненную практическую значимость.

Выявлен высокий уровень контрастирующих свойств и безопасности полученных методами химического синтеза новых химических веществ, содержащих парамагнитный ион марганца Mn-ЦДТА, Mn-DTPA и Mn-EDTA в сравнении с известными коммерческими гадолинийсодержащими контрастными препаратами *in vitro* и *in vivo*.

Результаты проведенного исследования показали, что из трех исследованных новых веществ, наибольшим контрастирующим эффектом обладает макроциклическое контрастное соединение Mn-ЦДТА (условное наименование цикломанг). По этому эффекту новый препарат сопоставим с одним из мировых лидеров среди контрастных препаратов Gd-DO3A (гадовист). Высокая степень сопоставимости контрастирующих эффектов Mn-ЦДТА (условное наименование цикломанг) и гадовиста была доказана в прямых экспериментах с применением специально разработанной методики динамической контрастной МРА с использованием различных видов лабораторных животных.

В клинической части исследования, проведенного с использованием проспективной оценки сосудистых пороков развития головного мозга и при онкологических новообразованиях была доказана необходимость внесения в протокол оценки специфической активности контрастных препаратов импульсной последовательности с динамической контрастной МРА.

Разработана классификация категорий гемодинамики опухолей позволяющая стандартизовать оценку ответа опухоли на проводимое специальное противоопухолевое лечение.

По материалам диссертации опубликовано 28 научных работ, из которых 18 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и/или в входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science.

Результаты диссертационного исследования были также представлены и обсуждены на различных конференциях и симпозиумах территориального и федерального уровня.

Результаты работы внедрены в практику и используются в работе кабинета МРТ отделения лучевой диагностики ОГАУЗ «Томского областного онкологического диспансера» и кабинета МРТ отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Томского научного медицинского центра РАН. Результаты работы используются в образовательных программах ФГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Особо следует отметить, что автором диссертации получен патент Российской Федерации «Способ контрастированной магнитно-резонансной ангиографии сосудов головного мозга» (№2546092), представляющий охранной документ, удостоверяющий исключительное право и приоритет сделанного изобретения. Обладание патентом обеспечивает автору охрану результатов интеллектуальной деятельности и открывает перспективу их коммерциализации.

Общая характеристика, структура, содержание и оформление работы

Диссертационная работа изложена на 253 страницах машинописного текста, включает в себя 4 главы, практические рекомендации и выводы. Список литературы включает в себя 356 источников, из них 270 опубликовано зарубежными авторами. Диссертация хорошо иллюстрирована и содержит 62

рисунка и 33 таблицы. Текст написан хорошим литературным языком и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями.

Введение содержит аргументированное обоснование актуальности работы, четко выделены основные направления работы и вытекающие из этого цель и задачи исследования. Сформулирована научная новизна и практическая значимость.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, автор подробно излагает использованные методологические подходы, характеризует экспериментальный и клинический материал, приводит описание всех методических приемов, использованных в работе.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с применением широкого спектра адекватных методов. Высокий методический уровень работы и статистический анализ обеспечивают достоверность полученных результатов, обоснованность основных положений диссертации.

В главе 1, посвященной обзору литературы полно представлены сведения о характеристике, классификации и применении гадолиниевых и марганцевых МР контрастных препаратов, а также современные возможности применения МРА головного мозга, основанных на источниках научных публикаций за последние годы. Выполненный автором анализ данных литературы создает достаточно полное представление о современном состоянии изучаемой проблемы и основных направлениях исследований в этой области. Обоснована необходимость разработки новых эффективных лекарственных контрастных средств.

В главе 2 подробно представлены все использованные протоколы исследований, статистические методы исследования, характеристика изучаемых новых марганецсодержащих парамагнитных контрастных соединений и сравниваемых с ними гадолиниевых контрастных препаратов, дана характеристика экспериментальных животных. Приведены данные о методике проведения исследований токсичности марганецсодержащих контрастных соединений для МРТ. Испытания марганецсодержащих

соединений выполнены автором на фантомах и на животных с использованием низкопольного и высокопольных МРТ. В главе детально описан процесс разработки методики динамической контрастной МРА с использованием гадолиниевых препаратов и комплексных марганцевых соединений, включая используемые методы статистического анализа и математического аппарата.

Клиническая часть исследования проведена с использованием разнонаправленного принципа исследования: ретроспективно оценена возможность диагностики сосудистых пороков развития с использованием бесконтрастной МРА, а также проспективно проведен сравнительный анализ оценки сосудистых пороков развития головного мозга с использованием бесконтрастной и контрастной МРА и в заключении проведен проспективный сравнительный анализ оценки сосудистых изменений с использованием контрастной МРА и перфузионной МРТ.

В 3-й главе представлены результаты собственного исследования, где автором изложены аналитические данные сравнения контрастирующих свойств марганецсодержащих соединений на основе ЭДТА, ДТПА и ДЦТА в сравнении с гадолиниевыми парамагнитными контрастными препаратами. По полученным автором результатам вещества Mn-ЭДТА, Mn-ДТПА и Mn-ДЦТА в фантомных экспериментах и опытах на животных обладают свойствами малотоксичных парамагнитных контрастных препаратов, показавших в рамках проведенных испытаний хорошие визуализационные свойства при МРТ на низкопольном магнитно-резонансном томографе. Получены незначимые различия при динамической контрастной МРА между Mn-ДЦТА (условное наименование цикломанг) и Gd-ДОЗА (гадовист), что обосновывает возможность использования Mn-ДЦТА в качестве контрастирующего агента в МРТ и для контрастной МРА.

В клинической части исследования изучались вопросы диагностической эффективности МРТ и МРА для диагностики артериальных аневризм, сосудистых мальформаций головного мозга и опухолевых поражений головного мозга после специального противоопухолевого лечения с

применением разработанной на предыдущем этапе методики динамической контрастной МРА в сравнении с известными и релевантными методиками соответственно с бесконтрастной МРА и с перфузионной МРТ.

На основании полученных результатов автор обосновывает перспективность внедрения нового синтезированного соединения Mn-ДЦТА в качестве контрастного препарата, не уступающего по своим токсикологическим и контрастирующим свойствам известным гадолиниевым контрастным препаратам, а методику динамической контрастной МРА к внедрению в методические рекомендации Минздрава России по доклиническим испытаниям новых парамагнитных контрастных соединений. Также убедительно сформулированы предложения о необходимости внедрения этой же методики в клиническую практику для первичной диагностики сосудистых пороков развития и дифференциальной диагностики рецидивов глиальных опухолей головного мозга.

В 4-й главе диссертации автор обобщает накопленный материал, дает подробный анализ полученных результатов. Собственные данные квалифицированно сопоставляются и обсуждаются с использованием современных источников литературы.

При этом предложенные автором решения аргументированы и критически оценены по сравнению с другими известными решениями.

Высокий методический уровень, значительный объем выполненных исследований и глубокий всесторонний анализ результатов позволили автору сделать 9 адекватных выводов, которые целиком вытекают из содержания работы и сформулировать 6 практических рекомендаций.

Знакомство с текстом диссертации дает основание заключить, что все 8 сформулированных автором задач в процессе исследования успешно решены, а поставленная цель достигнута.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения и подтверждается использованием широко набора современных аппаратных и клинических методов исследования адекватных для решения поставленных задач, а также применением современных методов статистического анализа количественных данных.

Обоснованность научных положений и выводов обеспечены методологически и методически правильным соотношением цели, задач исследования и путей их реализации, а также комплексом проведенных экспериментальных и клинических исследований. В экспериментальных исследованиях было использовано достаточное для получения статически достоверных результатов количество лабораторных животных. В клинических исследованиях под наблюдением находилась когорта больных количество которых достаточно с точки зрения медицинской статистики для получения достоверных результатов.

Автореферат диссертации полностью отражает основные положения, выводы и рекомендации работы.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

В ходе знакомства с работой возникли следующие вопросы, на которые хотелось бы получить ответы:

1. Считаете ли Вы возможным рекомендовать включение разработанных Вами методов экспериментального изучения новых контрастных лекарственных препаратов в соответствующие методические рекомендации по доклиническому изучению новых фармакологических веществ, которые разрабатывает Минздрав России?
2. Считаете ли Вы возможным рекомендовать включение разработанных новых методов повышения эффективности клинического использования гадолиниевых контрастных лекарственных препаратов в соответствующие стандарты лечения пациентов с сосудистой и онкологической патологии головного мозга, которые в разрабатывает Минздрав России?

3. Как Вы оцениваете перспективу дальнейшего продвижения проявившего наибольшую активность содержащего парамагнитный ион марганца вещества Mn-ДЦТА в качестве нового лекарственного препарата для динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии головного препарата?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Оценивая содержание диссертации в целом, можно заключить, что автору удалось достигнуть цели исследования, выполнить поставленные задачи и сформулировать объективные выводы, которые полностью отражают результаты исследования.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Олега Юрьевича Бородина «Сравнительное изучение комплексов гадолиния и марганца для динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии головного мозга (экспериментально-клиническое исследование)» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение – поиск и разработка новых эффективных лекарственных средств содержащих парамагнитный ион марганца для динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии головного мозга, с также создание и практическая апробация алгоритмов обеспечивающих повышение эффективности и безопасности применения гадолинийсодержащих парамагнитных лекарственных средств для улучшения лучевой диагностики сосудистой и онкологической патологии головного мозга - имеющей важной научное и практическое значение для фармакологии и для лучевой диагностики.

По актуальности, новизне, значимости и достоверности полученных результатов, диссертационная работа Бородина Олега Юрьевича соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Доктор медицинских наук, профессор,
Главный научный сотрудник лаборатории
экспериментальной биомедицины
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Пушинский государственный естественно-научный институт»
Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации

Яворский Александр Николаевич

« 01 » сентября 2021 г

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Пушинский государственный естественно-научный институт" Министерства образования и науки Российской Федерации.

Адрес: 142290, Московская область, г. Пушкино, проспект Науки, д. 3
Телефон рабочий: +7 (496) 773 25 38. Телефон мобильный: + 7 903 575 17 12
E-mail: javorskiy.a.n@genu-edu.ru

Подпись д.м.н., профессора Яворского А.Н. заверяю.

Ученый секретарь

ФГБУ "Пушинский государственный естественно-научный институт"
Минобрнауки России



Фиошкина Татьяна Анатольевна « 01 » 09
2021 г