

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию **Бородина Олега Юрьевича** "*Сравнительное изучение комплексов гадолиния и марганца для динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии головного мозга (экспериментально-клиническое исследование)*", представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Актуальность диссертационной работы обусловлена в первую очередь тем, что на сегодняшний день высокая частота сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга, в целом составляющая до трети — пятой части всей смертности трудоспособного населения, в зависимости от популяции, определяет высокую инвалидизацию и смертность, что в свою очередь обуславливают повышенную потребность в точной и ранней диагностике этих состояний. Наиболее информативными неинвазивными методами диагностики сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга являются контрастные исследования с использованием рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и ангиографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ), а использование бесконтрастной магнитно-резонансной ангиографии (МРА) ограничено диагностикой аневризм и артерио-венозных мальформаций. Парадоксальным образом - возможности же динамической контрастной МРА до настоящего момента не были достаточно исследованы в диагностике сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга.

Для выполнения контрастного усиления и, в частности, для динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии (ДК-МРА) отсутствуют оригинальные отечественные парамагнитные контрастные препараты. Высокая стоимость официальных гадолиний-содержащих контрастных препаратов, значительно увеличивает стоимость исследования, и это, а также риск высвобождения токсичного гадолиния при определенных условиях заставляет искать другие альтернативные контрастные молекулы, например, на основе

марганца в комплексе с полиацетатами, такими как ДТПА, ЭДТА [Бурилова Е.А. и соавт., 2013] или с ЦДТА [Moigut J. et al., 2008; Усов В.Ю. и соавт., 2012; Kalman F. et al., 2012; ; Vanasschen C. et al., 2016]. Однако пока гипотеза о возможности использования марганецсодержащих парамагнитных соединений в качестве потенциальных контрастных препаратов для оценки сосудистых и онкологических изменений не изучена.

Динамическая контрастная магнитно-резонансная ангиография позволяет наиболее точно оценить зависимости «структура-эффект» при скрининге комплексных парамагнитных контрастных соединений марганца, позволяет установить связь между дозой, концентрацией и эффективностью исследуемых контрастных соединений в сравнении с коммерческими гадолиниевыми контрастными препаратами.

Поэтому совершенно обоснована и логична сформулированная в данной диссертации **цель работы**: – провести сравнительное исследование гадолиний- и марганецсодержащих хелатных контрастных соединений для динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии в эксперименте и оценить потенциальное клиническое значение методики в диагностике сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга. Такая цель охватывает как фармакологические, так и лучевые аспекты проблемы.

Цель последовательно раскрыта в задачах работы. В первую очередь - изучить релаксационные магнитноконтрастные характеристики марганец- и гадолиний содержащих хелатных соединений, в том числе с помощью протонного релаксометра, а также определить параметры острой токсичности марганецсодержащих парамагнитных контрастных соединений - Mn-ЭДТА, Mn-ДТПА, Mn-ЦДТА - при различных путях введения, контрастную диагностическую пригодность марганецсодержащих хелатных контрастных соединений in-vivo при МР-томографии в норме и при патологии;

Затем провести фармакокинетическую сравнительную оценку хелатных соединений марганца и гадолиния при динамической контрастной магнитно-

резонансной ангиографии, исследовать зависимость отношения «контраст-шум» от параметров исследования с марганец- и гадолиний содержащими хелатными соединениями, а также кинетику контрастного усиления артериальных и венозных сосудов головного мозга и зависимость «доза-эффект» при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии;

И наконец, для будущего внедрения марганцевых контрастов, и для улучшения использования уже разрешенных гадолиниевых контрастов - провести клиническое исследование специфического эффекта гадолиний-содержащего контрастного препарата при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии у пациентов с заболеваниями сосудов головного мозга, осуществить клиническое исследование специфической активности гадолиний-содержащего хелатного препарата при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии у пациентов после специального противоопухолевого лечения головного мозга с глиомами, в сравнении с T2*-перфузионной МР-томографией; и разработать дифференциально-диагностические критерии рецидива глиальных новообразований головного мозга методами динамической контрастной МР-ангиографии в сравнении с T2*-перфузионной магнитно-резонансной томографией.

Можно отметить, что выводы работы полностью соответствуют этим поставленным задачам. Из них важнейшими представляются первые два (они ближе к специальности «фармакология») – о том, что препараты Mn-ДТПА, Mn-ЭДТА и Mn-ЦДТА согласно классическому ГОСТ 12.1.007-76 относятся к классу 4, («малоопасные вещества»), а также о том, что релаксивность Mn-ЦДТА ($R_1=2,8 \text{ л}\cdot\text{ммоль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$) весьма близка к таковой для классического и самого известного гадолиниевого контрастного вещества Gd-ДТПА ($p>0,05$). Также важно, что все исследованные препараты оказались способны усиливать МРТ-изображение объемных неопролиферативных изменений, а Mn-ЦДТА оказался вполне пригоден для динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии в эксперименте in-vivo за счет значимо большего

отношения контраст-шум ($p < 0,05$). Он является аналогом для макроциклического соединения Gd-DO3A при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии, а в случае сравнения с Gd-DTPA превосходит его.

С точки зрения лучевой диагностики важно, что динамическая контрастная магнитно-резонансная ангиография значительно повышает выявляемость сосудистой патологии головного мозга относительно бесконтрастной время-пролетной методики за счет значимого повышения чувствительности в диагностике сосудистых мальформаций ($p < 0,05$). Кроме того, весьма интересна и практически важна разработанная классификация типов гемодинамики в зависимости от параметров T2*-перфузии и кинетических параметров динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии, поскольку обеспечивает высокую специфичность в дифференциальной диагностике состояния опухолевого роста или регресса после специального противоопухолевого лечения глиом различной степени злокачественности.

Диссертация **написана в классическом стиле**, на 253 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы», результатов и обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, иллюстрирована 62 рисунками и 33 таблицами. Список литературы содержит 356 источников, из них 86 отечественных, 270 иностранных, большинство из них, кроме классических, за последние 5-7 лет. Общий объем работы – 253 страницы, что оптимально для докторской диссертации такого характера, при этом работа очень хорошо и уместно иллюстрирована. Иллюстрации свидетельствуют о полном владении автором как экспериментальным, так и клиническим материалом.

Научная новизна диссертации состоит в том, что впервые исследованы токсикологические свойства и определен класс токсичности по ГОСТ для марганецсодержащих парамагнитных контрастных соединений, таких как Mn-ЦДТА, Mn-DTPA и Mn-EDTA при разных путях введения, а также что впервые

проведена оценка контрастирующей способности парамагнитных контрастных комплексных марганецсодержащих соединений при релаксометрии (*in vitro*), а также при статической магнитно-резонансной томографии и при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии в эксперименте на лабораторных млекопитающих (мышей и собак).

В эксперименте исследованные соединения Mn-ЦДТА, Mn-DTPA и Mn-EDTA апробированы при нормальной и патологической картине широкого круга патологических состояний и заболеваний для определения зон воспаления, оценки ангиоархитектоники и при диагностике опухолевых заболеваний. При этом у наименее токсичного и в то же время наиболее эффективного макроциклического марганецсодержащего соединения Mn-ЦДТА («цикломанг») экспериментально *in-vivo* доказан эквивалентный контрастирующий эффект с известным макроциклическим соединением Gd-DO3A при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии. Это результат работы открывает путь к замене (при необходимости) гадолиниевых препаратов марганецсодержащими.

В сфере лучевой диагностики также успешно решены все задачи работы. Получен целый ряд важных выводов, фактически обеспечивающих в будущем внедрение в клинику полученных в эксперименте результатов. Впервые разработана методика динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии для отдельной визуализации сосудов головного мозга (артерий и вен) с использованием макроциклических парамагнитных контрастных соединений гадолиния (Gd-DO3A) и марганца (Mn-ЦДТА). Впервые доказано приоритетное значение динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии в диагностике сосудистых мальформаций, и при этом впервые описана семиотика скрытых сосудистых мальформаций головного мозга (по типу венозной ангиомы и нетромбированной кавернозной ангиомы) при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии.

На основании использования собственных результатов и методов ангиографии

описаны новые семиотические варианты патологически измененной сосудистой сети новообразований головного мозга в динамике комбинированного лечения при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии, разработана классификация различных типов гемодинамики глиом различной степени злокачественности и определены дифференциально-диагностические критерии рецидива или прогрессирования глиом в сравнении с перфузионной МРТ.

Общее количество выводов – восемь – обусловлено обширностью и важностью полученных результатов.

Практическая значимость диссертации велика; она заключается в том, что реализация фармакологических принципов создания и применения контрастных препаратов на основе марганца, может обеспечить дальнейшие работы по созданию органоспецифичных безопасных контрастных средств для МРТ. Внедрение протоколов МР-ангиографии, предложенных автором, может повысить точность выявления сосудистых мальформаций и опухолей мозга с помощью МР-ангиографии. Эта методика может быть реализована в любом стационаре или диагностическом учреждении, располагающем МР-томографом и новыми контрастными веществами.

Высокий методический уровень работы не вызывает сомнений. Использованы современные методики экспериментальных и клинических МР-томографических исследований с применением высокопольных томографов. Применялись разнообразные томографические и ангиографические импульсные последовательности, методы МР-спектроскопии и релаксометрии различных образцов и фантомов с градуированным содержанием парамагнитных веществ, в том числе — вновь синтезированных препаратов. МР-томографические данные обрабатывались с использованием современных прикладных программ. В ряде случаев автор разрабатывал и создавал собственные программы для обработки данных и изображений, что дополнительно подтверждает высокую квалификацию соискателя.

Статистические методы работы адекватны характеру обрабатываемых данных, численность выборок и отдельных групп достаточна для получения обоснованных выводов по исследуемым вопросам. Приводимые в различных группах показатели и их статистический разброс, меры этого разброса, во всех случаях соответствуют характеру статистического распределения и численности случаев.

Положения, выносимые на защиту, не подменяют собой выводы и практические рекомендации, а на новом концептуальном уровне обобщают их. Важно отметить положение о том, что именно циклическое марганецсодержащее соединение Mn-ЦДТА является потенциально безопасным парамагнетиком, которое, благодаря низкой токсичности и высокой релаксационной способности, соответствует по своим контрастирующим способностям другим линейным и циклическим контрастным препаратам на основе гадолиния в комплексе с ДТПА или ДОЗА. Оно в перспективе может быть эффективно использовано в качестве контрастирующего вещества при МРТ и динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии.

С точки зрения лучевой диагностики, крайне интересно и важно положение о том, что классификация различных категорий кровоснабжения разных типов глиальных опухолей на основе результатов динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии и перфузионной магнитно-резонансной томографии позволяет проводить с высокой точностью дифференциальную диагностику рецидива от стабилизации заболевания. Данное положение не конкурирует с классическими положениями о важном вкладе в дифференциальную диагностику опухолей мозга таких методов, как ПЭТ-КТ, ОФЭКТ и МРТ с контрастным усилением традиционными препаратами. Оно их дополняет, находится в согласии с патофизиологическими концепциями взаимосвязи васкуляризации и пролиферативной активности тканей опухолей.

Теоретическое значение диссертации, в первую очередь, состоит в том,

что она полноценно доказывает применимость парамагнитных контрастных средств на основе марганца в экспериментальных исследованиях и открывает путь для подготовки их внедрения в клиническую практику. Важно, что изучаемые препараты практически не токсичны. Этот результат способствует реализации в отечественном здравоохранении задачи ускоренного использования представленных в работе подходов к разработке классов новых контрастных препаратов для МРТ, а также созданию протоколов МР-ангиографии.

Соответствие диссертационной работы заявленной специальности полная. Работа соответствует представленному в документах ВАК паспортам специальностей 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, причем, при всей важности полученных результатов в сфере лучевой диагностики, значимость работы в области фармакологии более **весомая**. Это согласуется с избранной последовательностью специальностей.

Результаты работы внедрены в практику здравоохранения. Они используются в практике МР-исследований отделения лучевой диагностики ОГАУЗ «Томского областного онкологического диспансера», в НИИ кардиологии Томского научного медицинского центра РАН и в ряде других сибирских и российских клинических учреждений. Часть результатов работы включены в программы факультативного обучения студентов-медиков 6 курса в разделе «Функциональные методы магнитно-резонансной томографии». Получен патент на изобретение «Способ контрастированной магнитно-резонансной ангиографии **сосудов** головного мозга» (№2546092), подтверждающий приоритет оригинальной разработки автора.

Все существенные результаты представлены в научных журналах. Всего по теме работы опубликовано 28 научных статей, в том числе 5 статей в журналах, входящих в Web of Science, 8 статей в журналах, входящих в Scopus. Все 28 статей вышли в журналах, рекомендованных в списке ВАК для

публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора медицинских наук. 10 тезисов были опубликованы в трудах международных конференций. Зарегистрирован патент Российской Федерации. Степень представления результатов **работы в научной литературе** достаточная. Автор работы благодаря своим публикациям и выступлениями на ведущих отечественных и международных конференциях и конгрессах, уважаем и знаком всем, кто занимается вопросами МР-томографии и контрастных средств.

Работа по поставленным задачам и по достигнутым результатам прямо связана с основными направлениями развития народного хозяйства Российской Федерации, и в частности – с совершенствованием медицины в областях фармакологии и лучевой диагностики.

Диссертационная работа Бородина О.Ю. имеет очевидный и большой потенциал для дальнейшего продолжения и практического внедрения. Они могут быть использованы для внедрения в промышленное фармакопроизводство новых улучшенных типов контрастных веществ для МРТ и МРА.

Принципиальных замечаний по работе нет. В работе есть единичные опечатки. Они не умаляют уровень работы и достигнутые в ней результаты и сформулированные заключения, выводы и положения.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Бородина Олега Юрьевича «Сравнительное изучение комплексов гадолиния и марганца для динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии головного мозга (экспериментально-клиническое исследование)», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о

присуждении ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является диссертационной работой, вносящей крупный вклад в развитие отечественной науки и медицинской практики, создающей по сути новое направление исследований, а сам автор безусловно заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия,

Заведующий отделом лучевой диагностики МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова
Заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии
Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова
Президент Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР)
доктор медицинских наук, профессор
Синицын Валентин Евгеньевич
14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

Подпись доктора медицинских наук, профессора Синицына В. Е.

ЗАВЕРЯЮ

Акопян Жана Алексеевна

Заместитель директора МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова по научно-образовательной работе

« 10 » сентября 2021 г.

адрес: Москва, Ломоносовский проспект 27 к.10

Тел.: +7 495 531 27 27

e-mail: vsini@mail.ru www: mc.msu.ru

