

**Федеральное государственное  
бюджетное учреждение  
«Российский научный центр  
радиологии и хирургических  
технологий  
имени академика А.М. Гранова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова»  
Минздрава России)**  
ул. Ленинградская, д. 70,  
пос. Песочный, Санкт-Петербург, 197758  
тел. (812) 596-84-62, факс (812) 596-67-05  
e-mail: [info@rncrst.ru](mailto:info@rncrst.ru); [www.rncrst.ru](http://www.rncrst.ru)  
ИНН 7821007633 КПП 784301001  
ОКПО 01897989 ОГРН 1027812404509  
От 08.09.2021 № 344  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»  
Директор ФБГУ  
«РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова  
Минздрава России»  
доктор медицинских наук



Майстренко Д.Н.

08 сентября 2021 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Бородин Олег Юрьевича «Сравнительное изучение комплексов гадолиния и марганца для динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии головного мозга (экспериментально — клиническое исследование)» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология, и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации О.Ю.Бородин обусловлена высокой частотой сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга, высокой инвалидизацией и летальностью больных, что побуждает к поиску методов более точной диагностики этих состояний. По мнению многих авторов наиболее информативными не инвазивными методами диагностики этих нозологий являются методы магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ангиографии, а использование бесконтрастной магнитно-резонансной ангиографии (МРА) ограничено диагностикой аневризм и артерио-венозных мальформаций. При этом возможности динамической контрастной МРА (ДК-МРА) до настоящего момента исследованы в диагностике указанных состояний крайне ограниченно. Важным также является то обстоятельство,

что для выполнения контрастного усиления и, в частности, для ДК-МРА отсутствуют оригинальные отечественные парамагнитные контрастные препараты, созданные на основе парамагнитных контрастных соединений (ПКС). Высокая стоимость официальных гадолиний-содержащих препаратов, риск гадолиниевой контраст-индуцированной нефропатии заставляет искать другие альтернативные контрастные молекулы, например, на основе марганца в комплексе с ДТПА, ЭДТА или ЦДТА.

Гипотеза о возможности использования марганец-содержащих ПКС в качестве потенциальных контрастных препаратов для ДК-МРА не высказывалась, а оценка прямой релаксометрии такого рода препаратов, исследование их фармакокинетики и биораспределения не проводилось.

Между тем, ДК-МРА позволяет наиболее точно оценить зависимость «структура-эффект» при скрининге комплексных ПКС марганца, позволяет установить связь между дозой, концентрацией и эффективностью исследуемых ПКС. Разработка методологии ДК-МРА *in vivo* и экспериментальная сравнительная оценка зависимости «доза-эффект» для марганцевых и гадолиниевых ПКС позволит оценить их биоэквивалентность, что сделает возможным экстраполирование полученных данных с биологической модели на человека и внедрить технологию ДК-МРА в клинические исследования. Речь идет о диагностике сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга и для разрешенных к клиническому применению гадолиниевых парамагнетиков.

В связи с этим результаты данной диссертационной работы выводят разработку и внедрение принципиально новых парамагнитных контрастных препаратов для МР-томографии и новых методов МР-ангиографии на новый, качественно более высокий уровень.

Цель диссертационной работы – состоит в сравнительном исследовании гадолиний- и марганец-содержащих хелатных контрастных соединений для ДК-МРА в эксперименте и оценке потенциального клинического значения

методики в диагностике сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга, что следует считать безусловно соответствующей критериям специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Цель работы автором достигнута полностью путем решения методических задач, связанных с фармакологическими аспектами, и вопросами, касающимися лучевой диагностики, а именно: исследование релаксационных магнитноконтрастных характеристик марганец- и гадолиний-содержащих хелатных соединений с использованием высокопольной МР-системы (1.5 Т) и протонного релаксометра; с определением острой токсичности марганецсодержащих ПКС (Mn-ЭДТА, Mn-ДТПА, Mn-ЦДТА) при в/в, п/к и введении per os, специфической активности изучаемых соединений in-vivo при МРТ в норме и при патологии, сравнительной фармакокинетики соединений марганца и гадолиния при ДК-МРА и зависимость «доза-эффект» визуализации крупных артериальных и венозных сосудов in-vivo.

Решая задачи исследования, автор провел экстраполяцию результатов экспериментального изучения на клинические данные при ДК-МРТ у пациентов с глиомами головного мозга после специального противоопухолевого лечения глиомами в сравнении с T2\*-перфузионной МР-томографией;

В итоге автором был предложен комплекс дифференциально-диагностических критериев выявления рецидива глиальных новообразований головного мозга методами ДК-МРА в сравнении с T2\*-перфузионной магнитно-резонансной томографией.

Выводы, сделанные автором из результатов исследования, полностью соответствуют решениям поставленных задач, прямо вытекают из результатов работы и соответствуют специальностям диссертации.

Следует отметить, что автором приводятся первичные МР-томографические изображения и результаты их обработки, что дополнительно убеждает в достоверности полученных результатов и сформулированных на их основе выводов. Вся и спектроскопическая, фармакологическая, и МР-томографическая аппаратура, использованная в процессе проведения работы - современна.

Личный вклад в выполнение работы очевиден как по констатирующей части, где численность всех выполненных автором исследований приведена полностью, так и по анализу полученных результатов.

Научная новизна диссертационной работы состоит в исследовании контрастирующей способности ПК-комплексных марганец-содержащих соединений при релаксометрии (in vitro), статической МРТ и при ДК-МРА in vivo в эксперименте и различных патологических состояниях. Впервые дана объективная оценка нормальной и патологической картины при использовании Mn-ЦДТА, Mn-DTPA и Mn-EDTA, для определения зон воспаления, оценки ангиоархитектоники и при диагностике опухолевых заболеваний.

Практическая значимость результатов работы не вызывает сомнений и основывается на доказанности эквивалентности соединений Gd-DO3A (гадовист) и Mn-ЦДТА (цикломанг) и диагностической эффективности в экспериментах in vitro и in vivo при ДК-МРА, что позволяет рекомендовать Mn-ЦДТА к внедрению в клиническую практику после проведения многоцентровых клинических исследований.

Диссертационная работа О.Ю.Бородина создает новое направление в фармакологии диагностических контрастных препаратов - разработку высокорелаксивных контрастов — парамагнетиков на основе марганца для проведения МРТ и ДК-МРА.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу отделений лучевой диагностики ФГБУ «Томский национальный

исследовательский медицинский центр» РАН (634009, Томская область, г. Томск, пер. Кооперативный, 5).

Материалы работы целесообразно использовать в практической деятельности отделений магнитно-резонансной томографии, лекциях и практических занятиях кафедр клинической фармакологии, а также лучевой диагностики и рентгенологии Военно-медицинской академии (194044, СПб, ул. Лебедева, 6), Северо-Западного Государственного Медицинского Университета им. И.И. Мечникова. (193015, СПб, ул. Кирочная 41), Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (197089, СПб, ул. Л. Толстого 6/8), Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета (197022, СПб, ул. Профессора Попова, 14, лит. А). Материалы работы также могут быть использованы в практической деятельности лечебно-профилактических учреждений, оснащенных магнитно-резонансными томографами.

Работа написана ясным языком, читается с интересом. Обращает на себя внимание большое число опубликованных результатов исследования в ведущих отечественных журналах, докладах международных форумов. В 18 статьях в журналах списка ВАК полностью опубликован весь объем результатов диссертационного исследования. Важнейший фрагмент диссертации подтвержден патентом на «Способ контрастированной магнитно-резонансной ангиографии сосудов головного мозга» (№2546092 приоритетом изобретения 20.12.2013 г.). Автор - участник Европейских конгрессов по радиологии и конгрессов Европейского Общества магнитного резонанса в медицине и биологии. Принципиальных замечаний к работе нет. К числу не принципиальных, и не умаляющих значение исследования замечаний следует отнести повторы в изложении методик, описанных в главе «Материал и методы», и повторяющихся в главах о результатах.

Целесообразным представляется рекомендовать диссертанту и его консультантам оформить работу в виде монографии.

### Заключение

Диссертационная работа Бородина Олега Юрьевича «Сравнительное изучение комплексов гадолиния и марганца для динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии головного мозга (экспериментально — клиническое исследование)» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, является законченным научно-квалификационным трудом, посвященным решению актуальной научной проблемы - исследования гадолиний- и марганец-содержащих хелатных контрастных соединений для динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии в эксперименте и оценке потенциального клинического значения методики в диагностике сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга, имеющей большое значение для медицинской науки и клинической практики Российской Федерации, создающей новое направление в фармакологии, и лучевой диагностике – создание высокорелаксивных контрастов парамагнетиков на основе марганца для проведения МРТ и ДК-МРА.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного 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, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор — заслуживает присуждения Диссертационным Советом искомой степени по заявленным специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Отзыв обсужден на совместном заседании проблемных комиссий по фундаментальным и клиническим дисциплинам ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова», протокол заседания № 2 от 8 сентября 2021 г

Руководитель лаборатории медицинской биотехнологии  
ФГБУ «РНЦРХТ им ак. А. М. Гранова» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

Розенберг О.А.

Специальность: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, и  
Тел.: +7 812 596 8462  
e-mail: [oa\\_rozenberg@rrcrst.ru](mailto:oa_rozenberg@rrcrst.ru)  
<https://rrcrst.ru>

Заместитель директора по научной работе,  
ФГБУ «РНЦРХТ им ак. А. М. Гранова» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, Станжевский А.А.

Специальность: «14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия»  
Тел.: (812) 596-66-55  
e-mail: [aa\\_stanzhevskii@rrcrst.ru](mailto:aa_stanzhevskii@rrcrst.ru)  
<https://rrcrst.ru>

