

О Т З Ы В

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

Актуальность. Широкая распространенность, тяжесть течения сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга, а также высокие показатели летальности и инвалидизации от цереброваскулярных нарушений убедительно доказывают необходимость своевременной и точной диагностики данных состояний. В арсенале современных неинвазивных методов диагностики сосудистых заболеваний и новообразований головного мозга лидирующую позицию занимают контрастные исследования с использованием рентгеновской компьютерной томографии/ангиографии и магнитно-резонансной томографии. Применение метода магнитно-резонансной ангиографии ограничено диагностикой аневризм и мальформаций сосудов головного мозга.

Значимой проблемой первичной диагностики сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга является отсутствие оригинальных отечественных парамагнитных контрастных препаратов, а также высокая стоимость официальных гадолинийсодержащих контрастных соединений. Необходимость разработки отечественного контрастного препарата и оптимальные показатели релаксивности определяют марганецсодержащие парамагнитные хелатные комплексы как перспективные молекулы для создания конкурентноспособного контрастного соединения.

В свете вышеизложенного работа О.Ю. Бородина, посвященная изучению возможности использования марганецсодержащих парамагнитных соединений в качестве потенциальных контрастных препаратов и применения динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии для диагностики сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга, является актуальной и представляет значительный интерес.

Новизна результатов исследования. Автором впервые изучены токсикологические свойства магнитноконтрастных марганецсодержащих хелатных соединений (Mn-ЦДТА, Mn-ДТПА и Mn-ЭДТА) при разных путях введения и определен класс их токсичности (согласно ГОСТ 12.1.007-76). Впервые в доклинических исследованиях проведена оценка контрастирующей способности парамагнитных марганецсодержащих соединений с использованием метода релаксометрии, а также методов магнитно-резонансной томографии и динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии. Впервые экспериментально установлено, что при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии наименее токсичный и наиболее эффективный марганецсодержащий контрастный препарат – Mn-ЦДТА (цикломанг) обладает сопоставимым контрастирующим эффектом с широко применяемым макроциклическим соединением Gd-ДОЗА (гадовист). Впервые с использованием макроциклических парамагнитных контрастных соединений гадолиния (Gd-ДОЗА) и марганца (Mn-ЦДТА) диссертантом предложена методика динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии, позволяющая отдельно визуализировать артерии и вены головного мозга. Автором впервые проведено сравнительное исследование чувствительности и специфичности бесконтрастной времяпролетной и динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга. Новыми являются данные демонстрирующие ведущее значение динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии в диагностике мальформаций сосудов головного мозга. Впервые с использованием динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии описаны диагностические критерии скрытых мальформаций сосудов головного мозга по типу венозной ангиомы и нетромбированной кавернозной ангиомы. Диссертантом впервые с применением динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии разработана классификация гемодинамики глиом различной степени злокачественности и определены критерии дифференциальной диагностики их рецидива или стабилизации в сравнении с перфузионной магнитно-резонансной томографией. Впервые автором представлено описание различных вариантов патологически измененной сосудистой сети новообразований головного мозга в динамике комбинированного лечения при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии

Структура работы. Диссертационная работа О.Ю. Бородина изложена на 253 страницах, построена по традиционному плану и состоит из 4-х глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. В библиографическом указателе из 356 источников 270 принадлежат зарубежным авторам. Результаты работы наглядно отражены в 62 рисунках и 33 таблицах.

Во введении автором обоснована актуальность изучаемой проблемы, сформулированы цель и задачи, положения, выносимые на защиту, отмечены научная новизна исследования и его практическое значение, степень достоверности выводов и рекомендаций. Задачи соответствуют поставленной цели, положения возражений не вызывают.

Отмечен значительный личный вклад диссертанта в получение результатов исследования и их внедрение в работу кабинетов магнитно-резонансной томографии учреждений здравоохранения Томской области.

Характеристика экспериментального и клинического материала, а также методов исследования дают краткое представление о основных этапах работы.

В главе “Обзор литературы” освещены основные аспекты проблемы разработки и применения контрастных средств для магнитно-резонансной ангиографии сосудов головного мозга. Диссертант дает краткую характеристику гадолиниевых контрастных препаратов с описанием фармакокинетики и возможных побочных эффектов, обобщает результаты зарубежных исследований наиболее перспективных парамагнитных марганцевых комплексных соединений и акцентирует внимание на отсутствии официальных контрастных средств на основе марганца для контрастной магнитно-резонансной томографии и ангиографии. Автор описывает этиологию и патогенез, дает подробную классификацию артериальных аневризм и сосудистых мальформаций, излагает основные преимущества и недостатки современных методов визуализации макро- и микрососудистых изменений головного мозга, обосновывает необходимость сравнительного анализа параметров диагностической эффективности контрастной и бесконтрастной магнитно-резонансной ангиографии. В заключительных частях “Обзора литературы” Олег Юрьевич обобщает опыт российских и зарубежных коллег в области диагностики сосудистой патологии и дифференциальной диагностики онкологических заболеваний головного мозга с применением динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии и перфузионной магнитно-резонансной томографии.

В главе “Материал и методы исследования” описаны свойства, принципы получения экспериментальных марганецсодержащих контрастных соединений (Mn-ДТПА, Mn-ЭДТА, Mn-ЦДТА) и ход проведения релаксометрического анализа их контрастирующей активности. Дана характеристика объектов исследования, описаны техника проведения доклинических испытаний безопасности, накопления экспериментальных контрастных средств во внутренних органах и рациональности их применения для визуализации объемных новообразований методом магнитно-резонансной томографии. Изложены этапы сравнительного доклинического исследования контрастирующей способности контрольных и опытных парамагнетиков методами магнитно-резонансной ангиографии. В блоке клинических исследований автором дана характеристика групп обследуемых пациентов, применяемых методов магнитно-резонансной бесконтрастной, контрастной ангиографии и перфузионной магнитно-резонансной томографии при патологии сосудов и онкологических заболеваниях головного мозга, диагностической информативности оцениваемых параметров.

Работу отличает современный методический уровень, ее объем полностью отвечает цели и задачам проведенного исследования. Полученные в работе фактические данные подвергнуты статистическому анализу с использованием адекватного математического аппарата.

Глава “Результаты собственного исследования” представлена разделами, в которых О.Ю. Бородин излагает результаты сравнительного анализа магнитноконтрастных свойств, доклинических испытаний острой токсичности контрольных и опытных парамагнитных хелатных соединений, оценки диагностической пригодности и фармакокинетики марганецсодержащих контрастных препаратов. Автором установлена принадлежность опытных марганецсодержащих соединений (Mn-ДТПА, Mn-ЭДТА и Mn-ЦДТА) к классу 4 опасности веществ на организм (ГОСТ 12.1.007-76) при химическом производстве и 6 классу токсичности (по Сидорову К. К., 1977) при парентеральном применении. Продемонстрирована высокая контрастирующая способность марганецсодержащих парамагнетиков, на основании результатов релаксационных исследований в фантомном эксперименте и в экспериментах *in vivo* обоснована целесообразность применения соединения Mn-ЦДТА как потенциального контрастного препарата для магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной ангиографии.

В клиническом блоке работы диссертант описывает результаты разработки

методики динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии с применением гадовиста (Gd-ДОЗА), дает характеристику данных диагностики патологии сосудов головного мозга (артериальных аневризм и сосудистых мальформаций) с применением методики динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии и бесконтрастной времяпролетной магнитно-резонансной ангиографии. На основании полученных данных автор формирует классификацию венозных сосудистых мальформаций, описывает их диагностические особенности, констатирует преимущества и недостатки метода контрастной магнитно-резонансной ангиографии. Результаты исследования, демонстрируют, что динамическая контрастная магнитно-резонансная ангиография значительно повышает выявляемость патологии сосудов головного мозга относительно бесконтрастной времяпролетной магнитно-резонансной ангиографии за счет значимого повышения чувствительности в диагностике сосудистых мальформаций.

В заключительном разделе главы О.Ю. Бородин представляет результаты дифференциальной диагностики рецидива и стабилизации глиом в условиях комплексного применения перфузионной магнитно-резонансной томографии и динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии. На основании данных перфузионного исследования и кинетических параметров динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии диссертант формирует классификацию типов гемодинамики глиом.

Глава хорошо иллюстрирована информативными снимками магнитно-резонансной ангиографии и магнитно-резонансной томографии, результаты сведены в таблицы, представлены в виде диаграмм, графиков, отражающих зависимость оцениваемых показателей, и позволяют объективно оценить достоверность полученных автором данных.

В главе “Обсуждение результатов” О.Ю. Бородин обосновывает рациональность комплексного подхода к оценке параметров релаксации исследуемых парамагнетиков для разработки высокоэффективных парамагнитных контрастных средств, используемых в методе динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии. Анализируя данные литературы и привлекая результаты собственного исследования, диссертант доказывает ведущую роль оценки релаксивности в прогнозировании контрастного эффекта парамагнитных соединений и определении их эквивалентных доз. Автор доказывает возможность использования гадолиниевых контрастных препаратов в качестве стандарта при

доклинических испытаниях безопасности и эффективности парамагнитных контрастных соединений для магнитно-резонансной томографии. С помощью комплексного анализа результатов оценки релаксивности, фармакокинетики, контрастирующей способности и побочных эффектов исследуемых марганецсодержащих соединений О.Ю. Бородин демонстрирует преимущества и обосновывает выбор соединения Mn-ЦДТА как возможного контрастного препарата для магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной ангиографии. На основании результатов клинических исследований автор обосновывает необходимость внедрения в клиническую практику динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии в качестве первичного метода диагностики патологии сосудов головного мозга и метода, повышающего диагностическую точность бесконтрастной времяпролетной магнитно-резонансной ангиографии. В заключительном разделе главы диссертант констатирует клиническую ценность комплексного применения методов перфузионной магнитно-резонансной томографии и динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии с целью установления типа гемодинамики глиом для повышения точности дифференциальной диагностики стабилизации и рецидива опухоли, а также ее наблюдения в динамике.

В конце главы представлена схема, отражающая алгоритм ведения пациентов с опухолями головного мозга с применением в качестве первого метода диагностики метода динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии.

Работу завершают девять выводов и пять практических рекомендаций. Выводы отражают полученные результаты, обоснованы и не вызывают принципиальных возражений. Практические рекомендации сформулированы на основании собственных оригинальных данных, имеют большое значение для оптимизации и повышения качества диагностики сосудистых мальформаций головного мозга и дифференциальной диагностики прогрессирования или стабилизации глиом.

Диссертация хорошо оформлена, от прочтения работы остается впечатление законченного исследования. Широкий спектр проведенных автором диагностических методов, значительная продолжительность всего исследования и тщательность анализа полученных данных позволяет считать результаты работы вполне убедительными и достоверными.

На основании результатов работы автором получен патент на изобретение «Способ контрастированной магнитно-резонансной ангиографии сосудов головного мозга» (№2546092 по заявке №2013156945 с приоритетом изобретения 20.12.2013 г.).

Список конференций, тезисов и 18 статей, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК РФ, свидетельствуют о широком представлении полученных результатов в научных изданиях, на отечественных и международных конференциях.

В качестве замечаний хотелось бы отметить мелкий шрифт, использованный для представления блок-схемы и отсутствие введения в текст диссертации некоторых аббревиатур (например, САК, ПКА, ЗКА, СМА, РСКТА), что несколько затрудняет восприятие представленной информации, хотя они и есть в списке сокращений. В подразделе 3.5 не указано парамагнитное соединение, используемое при выполнении динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии. В главе «Материал и методы исследования» на рис. 1 не представлена структурная формула гадолинийсодержащего препарата (Gd-ДТПА), как указано в тексте диссертации.

Значимость исследования для науки и практики. В доклинических исследованиях диагностической эффективности опытных и контрольных парамагнитных соединений методом динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии продемонстрированы сопоставимые контрастирующие свойства для Gd-ДОЗА (гадовист) и Mn-ЦДТА (цикломанг), что обосновывает возможность использования соединения Mn-ЦДТА в клинической практике для динамической контрастной магнитно-резонансной томографии и ангиографии. Обоснована целесообразность разведения парамагнитных контрастных соединений при выполнении динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии не только с целью увеличения объема препарата, но и изменения структуры гемодинамического исследования, а именно увеличения продолжительности его артериальной фазы. Установлена оптимальная доза контрастных препаратов при выполнении динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии с полным покрытием области головного мозга. Предложена методика динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии сосудов головного мозга для самостоятельной оценки гемодинамики артериального и венозного сосудистого

русла в артериальную, венозную и смешанную фазы контрастного усиления. Дана характеристика диагностических особенностей артериальных аневризм и различных вариантов мальформаций сосудов головного мозга. Разработана классификация вариантов гемодинамики глиом при рецидиве после противоопухолевой терапии.

Автореферат отражает основное содержание диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по работе не имею, но хотелось бы получить ответы на возникшие вопросы:

1. Каковы дальнейшие перспективы практического внедрения результатов Вашей работы в отношении производства отечественных контрастных препаратов для магнитно-резонансной томографии на основе комплексного соединения цикломанга (Mn-ЦДТА)?
2. Чем обусловлена необходимость оценки специфической активности широко применяемого макроциклического соединения Gd-ДОЗА (гадовист) с применением разработанной Вами методики контрастной магнитно-резонансной ангиографии в клиническом блоке исследований?

Заключение

Диссертационная работа Олега Юрьевича Бородина “Сравнительное изучение комплексов гадолиния и марганца для динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии головного мозга (экспериментально-клиническое исследование)” на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченным научно-квалификационным исследованием, посвященным решению важной проблемы – изучению релаксационных характеристик магнитноконтрастных марганецсодержащих хелатных соединений для динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии в эксперименте и оценке потенциального клинического значения методики в диагностике сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга, имеющей существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии и лучевой диагностики, лучевой терапии. По актуальности, новизне, методическому уровню, объему и достоверности полученных результатов, научной и практической значимости диссертация О.Ю. Бородина соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного

постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент
профессор кафедры фармакологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
“Сибирский государственный медицинский университет”
Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук, доцент

—Серебрякова Валентина Александровна



Данные об авторе:

Серебрякова Валентина Александровна,
доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры фармакологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
“Сибирский государственный медицинский университет”
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2,
Телефон: 8 (3822) 901-101 доб. 1933, serebryakova-val@mail.ru.