

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом лучевой
диагностики Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Синицына Валентина Евгеньевича на диссертационную работу

Губского Ильи Леонидовича

**«Импульсные МРТ-последовательности, взвешенные по магнитной
восприимчивости, в исследовании геморрагической трансформации при
острой фокальной ишемии мозга (клинико-экспериментальное
исследование)»**,

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальностям: 1.5.2. – Биофизика, 3.1.25. – Лучевая диагностика.

Актуальность темы исследования

Распространенность церебрального инсульта в современной популяции крайне высока и уступает лишь острому коронарному синдрому. При этом высокая смертность и беспрецедентно высокий уровень инвалидизации заболевших делает инсульт одной из самых значимых медико-социальных проблем современности, а его выраженная этиопатогенетическая гетерогенность и ограниченные временные рамки для реализации возможностей патогенетических вмешательств, прежде всего – при острой фокальной церебральной ишемии – обуславливают актуальность совершенствования профилактики, диагностики, лечения и реабилитации. Ишемический инсульт является наиболее распространенной формой острого нарушения мозгового кровообращения и часто сопровождается вторичными геморрагическими осложнениями, прежде всего – геморрагической трансформацией ишемических очагов. Это, в свою очередь, может оказывать влияние на характер течения процесса, эффективность проводимого лечения и исход заболевания. Поэтому совершенствование диагностических приемов, направленных на своевременное и точное установление вида и распространенности означенных осложнений и (или) их последствий, представляется своевременным и обоснованным. Среди современных методов, позволяющих решать комплекс задач, связанных с диагностикой ишемического инсульта и его осложнений, одно из основных мест занимает магнитно-резонансная томография (МРТ). Использование ядерного магнитного резонанса с каждым годом открывает новые перспективы, причем как в экспериментальных разработках, так и в клинической практике. В частности, внедрение импульсных последовательностей, обладающих T2*-взвешенностью, позволило расширить применение МРТ в диагностике церебральных кровоизлияний, а также обусловило возможность многих прикладных применений, например, визуализации меток, обладающих магнитными свойствами, в экспериментах на животных. Дальнейшее

изучение данного семейства импульсных последовательностей и оптимизация их применения признается важной и актуальной проблемой и является предметом интереса многих научных коллективов. В современной исследовательской радиологии в последние годы приобрело широкую популярность математическое моделирование, которое позволяет посредством различных технологий создавать инструменты, призванные облегчить труд врачей–рентгенологов. Создание новых моделей способствует снижению количества диагностических ошибок и рассматривается как один из важнейших путей оптимизации рабочего процесса; в полной мере это касается объективного распознавания различных форм гемоглобина при МРТ.

Целью исследования, поставленной автором, является изучение особенностей диагностики церебральных изменений, выявляемых методами МРТ, взвешенными по магнитной восприимчивости, у пациентов с ишемическим инсультом и у экспериментальных животных с естественным течением острой фокальной церебральной ишемии и в условиях применения клеточной терапии.

Таким образом, актуальность диссертационной работы И.Л. Губского, направленной на решение означенных выше вопросов, не вызывает сомнений.

Научная новизна

Научная новизна диссертации очевидна, поскольку автору удалось показать, что с увеличением магнитной индукции томографа возрастает чувствительность последовательностей к локальной неоднородности магнитного поля, что в свою очередь обосновывает возможность применения малочувствительных импульсных последовательностей для визуализации геморрагических изменений на высокопольных МР-системах. На основании результатов экспериментальной магнитно-резонансной томографии с индукцией поля 7 Тл, полученных при исследовании образцов, содержащих различные формы и агрегатные состояния крови, позволила создать модель, которая с использованием алгоритма машинного обучения правильно классифицировала содержимое геморрагической трансформации экспериментального инфаркта у крыс в виде гематомы, за исключением оксигемоглобина (при этом геморрагическая трансформация очага по типу петехиального кровоизлияния правильно распознана не была). Впервые с применением магнитно-резонансной томографии у экспериментальных животных с моделью острой фокальной церебральной ишемии были продемонстрированы различия частоты геморрагической трансформации ишемического очага в зависимости от способа трансплантации мезенхимальных стволовых клеток и при естественном течении экспериментального инфаркта на 1, 7 и 14 сутки после моделирования инфаркта мозга. Диссертантом получены оригинальные данные, доказывающие, что магнитно-резонансная томография с индукцией поля 7 Тл и использованием импульсных последовательностей, взвешенных по

магнитной восприимчивости, позволяет визуализировать и локализовать мезенхимальные стволовые клетки, меченные наночастицами оксида железа, в крайне незначительных концентрациях – 10^2 в 20 мкл при стереотаксической трансплантации и единичные – при внутриартериальной.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования

Осуществленные в рамках диссертационной работы Губского И.Л. исследования представляют интерес как для фундаментальной науки, так и для практической радиологии, так как в первом случае расширяют представления о возможностях прижизненной оценки распределения мезенхимальных стволовых клеток после их трансплантации в условиях моделируемого ишемического инсульта у экспериментальных животных, во втором – так как могут способствовать оптимизации применения последовательностей, взвешенных по магнитной восприимчивости, в диагностике геморрагической трансформации ишемического инсульта. Так, в результате проведенных исследований разработана модель и охарактеризован (качественно и количественно) процесс биodeградации внутримозгового кровоизлияния с использованием МР-методов, взвешенных по магнитной восприимчивости, что позволяет расширить представления о биологических процессах, определяющих МРТ-изменения при данной патологии; показано, что импульсная последовательность SWI, взвешенная по магнитной восприимчивости, обладает лучшим уровнем чувствительности в сравнении с другими 5 последовательностями, взвешенными по магнитной восприимчивости (в свою очередь, чувствительность последних возрастает с увеличением магнитной индукции; обоснованы рекомендации по использованию МРТ-методов, взвешенных по магнитной восприимчивости, для визуализации геморрагической трансформации у экспериментальных животных с моделью церебрального инфаркта и у людей с инфарктом мозга; изучена частота геморрагической трансформации на экспериментальной модели инфаркта мозга у крыс при различных путях трансплантации стволовых клеток (что должно учитываться при осуществлении дальнейших исследований терапевтической эффективности клеточной терапии при инфаркте мозга); визуализация меченных суперпарамагнитной меткой стволовых клеток при высокопольной МРТ даже в малых количествах обосновывает возможность объективной оценки их миграции в экспериментальных и клинических исследованиях.

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

Основные результаты моделирования экспериментального внутримозгового кровоизлияния и его качественной и количественной оценки методом магнитно-резонансной томографии, МР-исследований геморрагической трансформации у экспериментальных животных и пациентов с инсультом, а также визуализация внутриклеточных суперпарамагнитных меток получены автором лично. Достоверность

представленных в диссертационной работе результатов не вызывает сомнений. Все исследования проведены с привлечением современных радиологических методов высокого уровня, включая и использование магнитно-резонансного томографа с индукцией поля 7 Тл для экспериментальных животных, адекватного набора математических приемов. Выводы диссертационной работы корректны, в полной мере соответствуют цели и задачам, обоснованы и логично вытекают из полученных результатов. Сформулированные практические рекомендации основываются на полученных в исследовании результатах экспериментальных и клинических исследований и могут быть рекомендованы для применения.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов и их обсуждения, заключения и выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений. Работа иллюстрирована 53 рисунками и 11 таблицами, список литературы включает 127 источников, из которых 9 отечественных и 118 зарубежных.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Во введении диссертант обосновывает актуальность исследования, на основании чего формулирует цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость полученных результатов.

Обзор литературы состоит из шести подглав и заключения. Первая подглава посвящена сведениям об инфаркте мозга и геморрагической трансформации ишемических очагов, представленным четко и лаконично. Во второй подглаве подробно и оригинально описывается собственно принцип ядерного магнитного резонанса и метод магнитно-резонансной томографии, где автором приводятся исчерпывающие сведения, иллюстрированные значительным количеством схем и рисунков, в том числе – подготовленным диссертантом лично. Основы метода МРТ изложены подробно и полно, охарактеризованы основные магнитные последовательности, используемые в работе, ограничения, ряд артефактов. Этот подраздел можно охарактеризовать как добротную оригинальную лекцию по физическим принципам МРТ, характеризующую глубокое владение автора физико-техническими аспектами как основой понимания получаемых изображений. Третья подглава содержит данные о МР-изображениях, взвешенных по магнитной восприимчивости, как с точки зрения физики процесса, так и факторов, влияющих на качество визуализации. Эта часть обзора также подробна и хорошо иллюстрирована, в том числе, собственными рисунками, схемами и томограммами автора. В четвертой подглаве содержится описание качественных и количественных МРТ-характеристик гематом, рассматривается МР-семиотика кровоизлияния на T1-, T2-, T2*-изображениях и диффузионно-взвешенных изображениях, в зависимости от стадии развития, времени от момента формирования, формы и расположения гемоглобина, а также количественная характеристика времён релаксации и

измеряемого коэффициента диффузии. Пятая подглава кратко резюмирует особенности диагностики геморрагической трансформации инфаркта мозга при МРТ. В шестой подглаве диссертант приводит данные, касающиеся МР-визуализации суперпарамагнитных внутриклеточных меток методом МРТ. Обзор литературы завершает заключение, в котором кратко формулируются основные вопросы, требующие уточнения, и составляющие содержание работы, приводится оригинальная схема исследования. В целом, диссертантом достаточно глубоко и подробно проанализирован ряд современных проблем, касающихся предмета диссертационного исследования и вполне удачно скомпоновал сведения о них в представленном обзоре.

Материал и методы исследования адекватны поставленной цели и решаемым задачам, подробно описаны в соответствующей главе. Для моделирования экспериментального внутримозгового кровоизлияния использовалась кровь самцов крыс линии Вистар – с оксигемоглобином, дезоксигемоглобином, метгемоглобином и белковой частью крови с различным состоянием образца (сгусток, жидкость). Верификация каждой из форм гемоглобина производилась посредством спектрофотометрии. Таким образом, исследовалось 15 различных состояний крови и ее компонентов, соответствующих разным стадиям биodeградации гемоглобина, характеристикам сгустка и лизиса мембран эритроцитов. Для всех образцов измерялись T1-, T2- и T2*-время релаксации и измеряемый коэффициент диффузии. На основании полученных значений была создана модель автоматической классификации, которая обучалась и в последующем использовалась у животных с геморрагическими трансформациями экспериментальных ишемических инсультов на МР-томографе с индукцией поля 7Тл. Кроме того, были исследованы с геморрагической трансформацией инфаркта мозга на фоне клеточной терапии и без таковой; клинический материал представлен 21 пациентом с геморрагической трансформацией церебральных инфарктов, обследованным с использованием томографа с индукцией поля 1,5 Тл. Помимо этого, у 36 животных с моделировали осуществлены МР-исследования после введения меченых частицами оксида железа мезенхимальных стволовых клеток. Во всех случаях использовались последовательности, взвешенные по магнитной восприимчивости.

В главе, посвященной результатам и их обсуждению, последовательно описаны этапы проведения экспериментальных и клинических исследований. Показано, что импульсная последовательность SWI обладала наибольшей контрастностью при визуализации кровоизлияний среди всех тестируемых. С ростом магнитной индукции поля чувствительность импульсных последовательностей к визуализации изменений в магнитной восприимчивости возрастала. Наиболее частым типом геморрагической трансформации у пациентов с инфарктом мозга явилось петехиальное кровоизлияние, суммарная частота которого составила 81%. Наиболее часто геморрагическая трансформация наблюдалась при инфарктах мозга,

расположенных в бассейне дистальных ветвей крупной мозговой артерии, реже – при территориальных инфарктах, наименее часто – при глубинных. У экспериментальных животных с моделированным инфарктом мозга геморрагическая трансформация по типу единичных петехий явилась одной из самых частых форм. Геморрагическая трансформация возникала с 1-х суток после моделирования инфаркта мозга и выраженно проявлялась на 7-е. Ни внутривенное, ни внутриартериальное введение мезенхимальных стволовых клеток при инфаркте мозга не увеличивало частоту геморрагической трансформации на 1-й, 7-й и 14-й день. Одновременно отмечается значимое увеличение частоты геморрагической трансформации на 14 день при стереотаксическом введении мезенхимальных стволовых клеток. На основании результатов исследования 15 отличных образцов крови крыс с различным состоянием гемоглобина была создана модель для автоматического определения различных форм гемоглобина, машинно обученная на основе градиентного бустинга на деревьях решений, апробированная у экспериментальных животных с геморрагической трансформацией моделированного инфаркта мозга с геморрагической трансформацией в динамике. Означенная модель на основе градиентного бустинга на деревьях решений оказалась способной различать образцы с дезоксигемоглобином и метгемоглобином, а также дифференцировать агрегатное состояние внутримозгового кровоизлияния – сгусток или лизис. При этом долю оксигемоглобина, плазмы, сыворотки и состояние стенки эритроцитов оценить не удалось. Модели также не удалось классифицировать изменения в области петехиального кровоизлияния. Наибольшей контрастностью при визуализации меченных мезенхимальных стволовых клеток при всех исследуемых концентрациях, а также кровоизлиянии в области введения физиологического раствора, согласно полученным результатам, обладала импульсная последовательность SWI, также оказавшаяся способной отличать от кровоизлияния, вызванного стереотаксическим введением 20 мкл физиологического раствора концентрацию меченных МСК 10^2 клеток в 20 мкл физиологического раствора. Представленные результаты обсуждены с использованием опубликованных данных других исследователей.

Заключение в виде крупных положений резюмирует результаты исследования. Выводов 5, все они соответствуют цели и задачам проведенного исследования.

Автореферат оформлен согласно рекомендациям ВАК, в нем отражены ключевые положения диссертационной работы.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на российских и международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах и 12 тезисов докладов.

Принципиальных замечаний к рецензируемой работе нет. Однако, можно отметить, что в обзоре очень много места уделено

описанию физических основ магнитного резонанса и МР-томографии (20 страниц). Эти сведения изложены в многочисленных книгах.

Работа носит преимущественно экспериментальный характер. Ее клиническая часть невелика и основана на анализе данных МРТ головного мозга у 21 пациента.

Данные замечания незначимые и не снижают общей положительной оценки научной и практической значимости работы.

Заключение

Диссертационная работа Губского Ильи Леонидовича на тему «Импульсные МРТ-последовательности, взвешенные по магнитной восприимчивости, в исследовании геморрагической трансформации при острой фокальной ишемии мозга (клинико-экспериментальное исследование)», выполненная под руководством члена-корреспондента РАН, доктора биологических наук, профессора Осипова Анатолий Николаевича и доктора медицинских наук, профессора Лелюка Владимир Геннадьевича, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи по оценке методами МРТ, взвешенными по магнитной восприимчивости, особенностей геморрагической трансформации, выявляемых у пациентов с ишемическим инсультом и у экспериментальных животных с естественным течением острой фокальной церебральной ишемии и в условиях применения клеточной терапии, имеющей существенное значение для медицинской биофизики и лучевой диагностики.

Диссертационная работа Губского И.Л. полностью отвечает требованиям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г.), а её автор, И.Л. Губский заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 1.5.2. – Биофизика, 3.1.25. – Лучевая диагностика.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук

(14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия;

4.01.05 - Кардиология), профессор,

заведующий отделом лучевой диагностики
Медицинского научно-образовательного центра
ФГБОУ ВО Московский государственный
университет им. М.В. Ломоносова



В.Е. Сеницын

« 29 » 11 2021 г.

Сеницын Валентин Евгеньевич

почтовый адрес: 119991, Россия, Москва

Ломоносовский проспект 27/10

Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО Московского
государственного университета им. М.В. Ломоносова

Телефон: +7 (495) 531-27-26, e-mail VSinitsyn@mc.msu.ru

Подпись д.м.н., проф. Сеницына В.Е. заверяю:

Секретарь Ученого Совета МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова,
д.м.н. **Орлова Яна Артуровна**



119991, Российская Федерация, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, к. 10

Сайт: <https://www.msu.ru/>

Телефон: 8 (495) 531-27-27

Адрес электронной почты: info@rector.msu.ru